DIE LEPRÖSE POLYNEURITIS

Rosmarie Ewers

Diss.
München
1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534920_0007

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

D I E L E P R Ö S E P O L Y N E U R I T I S

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Rosmarie Ewers
aus
Wiggensbach
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 18. 10. 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung 1

2. Allgemeine Einführung in die Krankheit Lepra 2

2.1. Definition 2
2.2. Geschichte 2
2.3. Synonyme 3
2.4. Verbreitung und Bedeutung 4
2.5. Ätiologie 9
2.6. Epidemiologie 9
2.6.1. Infektionsquelle 9
2.6.2. Infektiosität 10
2.6.3. Inkubationszeit 12
2.6.4. Faktoren, die die Ansteckung beeinflussen 12
2.6.4.1. Lebensalter 12
2.6.4.2. Geschlecht 13
2.6.4.3. Empfänglichkeit des Individuums 14
2.6.4.4. Sekundärfaktoren, die bei der Übertragung der Krankheit eine Rolle spielen 14

2.7. Klassifikation 15
2.7.1. Histologische Klassifikation 16
2.7.2. Klassifikation der Lepra nach klinischen Gesichtspunkten 19
2.7.3. Indeterminierte Lepra 22
2.7.4. Veränderungen im histologischen und klinischen Spektrum 25

2.8. Symptome der Krankheit 25
2.8.1. Hautläsionen 25
2.8.2. Sichtbarwerden von Nerven 26
2.8.3. Parästhesien 26

2.8.4. Muskelschwäche 26
2.8.5. Schmerzen 26
2.8.6. Augenveränderungen 27
2.8.7. Schnupfen 27
2.8.8. Heiserkeit und Stimmverlust 27
2.8.9. Facies leonina 27
2.8.10. Systemische Symptome 28
2.9. Soziale Folgen der Erkrankung 29
2.10. Immunologie 29
2.10.1. Mechanismus der Immunantwort 29
2.10.2. Immunantwort bei tuberkuloider Lepra 30
2.10.2.1. Zelluläre Antwort 30
2.10.2.2. Humorale Antwort 31
2.10.3. Immunantwort bei lepromatöser Lepra 31
2.10.3.1. Zelluläre Antwort 31
2.10.3.2. Humorale Antwort 32
2.10.4. Primär neuritische Lepra 33
2.10.5. Der Lepromintest 34
2.11. Experimentelle Lepra 35

3. Neurologische Erscheinungen 36
3.1. Pathogenese der Leprapolyneuritis 36
3.1.1. Pathogenese der Nervenläsion bei lepröser Polyneuritis 36
3.1.2. Der Prozess der Nervenzerstörung bei den verschiedenen Lepraformen 40
3.1.2.1. Tuberkuloide Lepra 40
3.1.2.2. Lepromatöse Lepra 41
3.1.2.3. Dimorphe Lepra 41
3.2. Ursache der Verstümmelungen bei Lepra 41
3.2.1. Primäre Nervenschädigungen 42
3.2.1.1. Störungen der sensiblen Nervenfunktion 42
3.2.1.2. Störungen der autonomen Nervenfunktion 42
3.2.1.3. Störungen der motorischen Nervenfunktion 42

3.2.2. Sekundäre Komplikationen aufgrund der Nervenschäden 43

3.2.2.1. Verletzungen 43
3.2.2.2. Ulzerationen 43
3.2.2.3. Narbenbildung 44
3.2.2.4. Sekundärinfektionen 44

3.2.3. Invasion von Geweben durch M.leprae 44

3.2.3.1. Knochen 44
3.2.3.2. Muskeln 45

3.3. Klinische Symptomatik der Leprapolyneuritis 45

3.3.1. Art des Nervenbefalls 45

3.3.2. Bedeutung des Syndroms der oberflächlichen Neuropathie 46

3.3.3. Charakteristika der Nervenschäden bei den verschiedenen Lepraformen 48

3.3.3.1. Indeterminierte Lepra 48
3.3.3.2. Tuberkuloide Lepra 48
3.3.3.3. Borderline tuberkuloide Lepra 50
3.3.3.4. Borderline (dimorphe) Lepra 50
3.3.3.5. Borderline lepromatöse Lepra 51
3.3.3.6. Lepromatöse Lepra 51

3.3.4. Prädilektion von M. leprae für bestimmte Nerven und daraus resultierende neurologische Ausfälle 52

3.3.4.1. Obere Extremität 53
3.3.4.1.1. N. ulnaris 53
3.3.4.1.2. N. medianus 55
3.3.4.1.3. N. radialis 57

3.3.4.2. Untere Extremität 59
3.3.4.2.1. N. peronaeus communis 59
3.3.4.2.2. N. tibialis 60

3.3.4.3. Stamm 60

3.3.4.4. Gesicht 61
3.3.4.4.1. N. facialis 61
3.3.4.4.2. N. trigeminus 63
3.3.4.4.3. N. olfactorius 65
3.3.4.4.4. N. statoacusticus 65

3.3.5. Besonderheiten der neurologischen Manifestation der Lepra, sowie deren Folgeerscheinungen 66

3.3.5.1. Primär neuritische Lepra 66
3.3.5.1.1. Klinisches Erscheinungsbild 66
3.3.5.1.2. Häufigkeit 67
3.3.5.1.3. Vorkommen 68
3.3.5.1.4. Zeitlicher Verlauf 68
3.3.5.1.5. Einordnung der primär neuritischen Form in das klinische Spektrum 69

3.3.5.2. Abszeßbildung in den Nerven 71
3.3.5.3. Phantomschmerz 73
3.3.5.4. Lepra-Neuritis in der Schwangerschaft 74
3.3.5.5. Psychiatrische Störungen 75

4. Lepra-Reaktionen 76

4.1. Einteilung der Reaktionen 76

4.2. Klinisches Erscheinungsbild der Reaktionen 77

4.2.1. Downgrading und Reversal Reaktion 77

4.2.1.1. Reaktionen nahe dem tuberkuloiden Pol 79
4.2.1.2. Reaktionen in der Mitte des Spektrums 79
4.2.1.3. Reaktionen nahe dem lepromatösen Pol 80

4.2.2. Lokale"Exacerbation Nodules" 81

4.2.3. Erythema nodosum leprosum (ENL) 81

4.2.4. Lucio Phänomen 83

4.3. Nervenbeteiligung während der Reaktion 83

4.3.1. Downgrading und Reversal Reaktion 84

4.3.1.1. Verhalten der Nerven bei Erkrankungen nahe dem tuberkuloiden Pol 84
4.3.1.2. In der Mitte des Spektrums liegende Reaktionen 84
4.3.1.3. Reaktionen bei Erkrankungen nahe dem lepromatösen Pol 84
4.3.1.4. Histologie des Nervens während der Reaktion 85

4.3.2. Erythema nodosum leprosum 86
4.3.2.1. Verlauf der Nervenbeteiligung bei ENL 86
4.3.2.2. Histologie der Nerven während der ENL-Reaktion 86

5. Diagnose der Lepra 88

5.1. Klinische Diagnostik 88
5.1.1. Anamnese 88
5.1.2. Betrachtung der Haut 88
5.1.3. Untersuchung der Nerven auf Vergrößerung und Schmerzhaftigkeit 89
5.1.4. Untersuchung des Patienten auf Anästhesie 89
5.1.5. Suche nach Komplikationen 91
5.1.6. Hauttests 91
5.1.7. Neurologische Zusatzuntersuchungen 92
5.1.7.1. Messung der Nervenleitgeschwindigkeit 93
5.1.7.2. Elektromyographie 93
5.1.7.3. Muskelbiopsie 93

5.2. Bakteriologische Untersuchungen 94
5.2.1. Epidermale Skarifikation 94
5.2.2. Nasenschleimhaut-Abstriche 95

5.3. Histologische Untersuchung 95
5.3.1. Hautbiopsie 95
5.3.2. Nervenbiopsie 96

5.4. Immunologische Diagnostik: Der Lepromintest 96

6. Differentialdiagnose der neurologischen Manifestationen der Lepra 98

6.1. Veränderungen des Rückenmarks 98
6.2. Hereditäre sensible Neuropathien, Typ I und Typ II 99

6.3. Periphere Läsionen 99

6.3.1. Hypertrophische Polyneuropathien 99

6.3.1.1. Charcot-Marie-Tooth-Krankheit 99
6.3.1.2. Dejerine-Sottas-Krankheit 100
6.3.1.3. Refsum-Krankheit 100

6.3.2. Metabolische Störungen 100

6.3.2.1. Diabetes mellitus 100
6.3.2.2. Porphyrie 101

6.3.3. Toxische Polyneuropathien 101

6.3.3.1. Alkohol 101
6.3.3.2. Arsen 102
6.3.3.3. Blei 103
6.3.3.4. Quecksilber 103

6.3.4. Polyneuropathien aufgrund von Vitaminmangel, beziehungsweise Fehlernährung 103

6.3.5. Infektiöse Polyneuropathien 104

6.3.6. Paraneoplastische Polyneuropathien 104

6.3.7. Vaskuläre Polyneuropathien 105

6.3.7.1. Sklerodermie 105
6.3.7.2. Periarteriitis nodosa 105

6.3.8. Amyloid-Polyneuropathie 106

6.3.9. Polyneuropathie bei Sarkoidose 106

6.3.10. Ulcero-osteolytische Neuropathie 107

6.4. Traumatische Nervenläsionen 107

6.5. Kompressionsschäden 107

6.6. Sonstige Erkrankungen 108

6.6.1. Tumoren der Nerven 108

6.6.2. Lymphomatoide Granulomatose 108

6.6.3. Tabes dorsalis 109

6.6.4. Raynaud Krankheit 109

6.6.5. Poliomyelitis 110

7. Therapie 111

7.1. Medikamentöse Therapie der Grunderkrankung 111

7.1.1. Chaulmoograöl und andere pflanzliche Stoffe 111

7.1.2. Die Sulfone 111

7.1.3. Rifampicin 114

7.1.4. Thioharnstoffe 115

7.1.5. Clofazimin 115

7.1.6. Kombinationspräparate 116

7.1.7. Probleme der Lepratherapie, Empfehlungen der WHO 117

7.2. Therapie der Lepra-Reaktionen 119

7.3. Therapie der Lepra-Neuritis 121

7.3.1. Neuritis im Verlauf der bisher unbehandelten Krankheit 121

7.3.2. Therapie bei Typ 1 - Reaktion (Downgrading und Reversal Reaktion) 122

7.3.3. Typ 2 - Reaktion (ENL) 122

7.3.4. Lokale Therapie 123

7.4. Chirurgische Therapie 123

7.5. Physiotherapie 125

8. Prognose der Krankheit 127

9. Prophylaxe 130

9.1. Therapie infektiöser Kranker 130

9.2. Protektion Nichtinfizierter 131

9.2.1. BCG-Impfstoff 131

9.2.2. Die Prophylaxe mit Dapson 131

10. Diskussion 132

11. Zusammenfassung 138

12. Abkürzungsverzeichnis 139

13. Literaturverzeichnis 140

1. EINLEITUNG

Die Lepra ist, weltweit gesehen, eine der häufigsten Nervenkrankheiten. In Deutschland gehört sie heute im Gegensatz zu früheren Jahrhunderten zu den seltenen Erkrankungen, denn es kommen keine autochthonen Fälle mehr vor. Der langjährige Aufenthalt von Europäern in tropischen Gebieten, der rege Austausch von Studenten, Technikern, Entwicklungshelfern, Krankenschwestern und Ärzten ermöglicht jedoch die Einschleppung der Krankheit in die Bundesrepublik Deutschland. Deshalb sollte Lepra wieder in die neurologischen differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden.

Die meisten Ärzte sind heute mit den Symptomen der Lepra nicht mehr vertraut und stellen die korrekte Diagnose oft erst spät. So verstreicht wertvolle Zeit, bis eine Therapie eingeleitet wird.

Mit meiner Arbeit möchte ich nach einer kurzen Einführung in die Krankheit Lepra ihre neurologische Manifestation darstellen und eine literarische Übersicht mit dem Schwerpunkt auf der leprösen Polyneuritis erstellen.

2. ALLGEMEINE EINFÜHRUNG IN DIE KRANKHEIT LEPRA

2.1. Definition

Lepra ist eine chronische Infektionskrankheit, die die peripheren Nerven (Nervenhauptstämme, distale Nervenendigungen), die Haut (Schleimhaut, Dermis), die Augen (Augenbrauen, Lider, Sklera, Hornhaut, Iris) und seltener die inneren Organe (Leber, Milz, Knochenmark) befällt (123, 126). Die Erkrankung wird durch das Mycobacterium leprae hervorgerufen. Sie kann zu jahrelangem Siechtum und durch hinzutretende Komplikationen zum Tode führen (z.B. Amyloidose, Nephrose) (288). Gemäß dem Bundesseuchengesetz müssen Verdacht, Erkrankungs- und Todesfall gemeldet werden.

2.2. Geschichte

Die Lepra gehört zu den häufigsten und ältesten Krankheiten der Menschheit. So wurden bereits im 1. Jahrtausend vor Christus in Indien die Hauterscheinungen und die Schädigung der peripheren Nerven einem einheitlichen Krankheitsbegriff zugeordnet (429). Auch die Chinesen konnten zu dieser Zeit die Lepra diagnostizieren (42). In der Bibel werden ebenfalls lepröse Veränderungen erwähnt (288). Jedoch wird heute angenommen, daß diese Läsionen andere Hautkrankheiten waren (13). Der früheste sichere Beweis einer Lepra zeigt sich bei einer koptischen Frau, die im 5. Jahrhundert n. Chr. beerdigt wurde (46). Im 2. Jahrhundert n. Chr. gab ARETAEUS, ein Schüler GALENS, eine

klassische Beschreibung der Erkrankung, wie er sie in Griechenland kennengelernt hatte (321).

Am weitesten verbreitet war Lepra in Europa im Mittelalter, während und insbesondere nach den Kreuzzügen (11.-13.Jahrhundert) (115). Die Kranken wurden damals völlig von der Gemeinschaft isoliert und hatten sich vorwiegend in einem Leprosarium aufzuhalten (115). Zu dieser Zeit bestanden in Europa vermutlich etwa 19 000 Leprosarien (115). Am längsten herrschte die Seuche in Deutschland in den ostpreußischen Kreisen Memel und Heydekrug. Seit dem Erlöschen dieser Endemie im Jahre 1942 sind in Deutschland keine autochthonen Herde mehr bekannt (139).

FITE (97) gibt an, daß DANIELSSEN und BOECK (69) als erste die pathologischen Veränderungen studierten, die die Lepra verursacht. Nach DARIER (70) wurde die lepröse Nervenerkrankung zuerst von VIRCHOW (308) beschrieben. Von ihm stammt auch 1862 die erste Darstellung der neuropathologischen Veränderungen (248). Im Jahre 1872 wurde dann das Mycobacterium leprae von dem Norweger GERHARD HENRYK ARMAUER HANSEN (1841-1912) entdeckt (288). 1884 weist ARNING (14) Leprabakterien in den verdickten Nerven nach. Auf dem Leprakongreß in Kairo 1938 wurde eine klare Definition der verschiedenen Verlaufsformen der Krankheit erarbeitet und 1948 eine einheitliche Nomenklatur geschaffen (169).

2.3. Synonyme

In der Literatur und in der Geschichte wird Lepra auch

als Aussatz, leprosy (englisch), Hansen's disease (englisch), lèpre (französisch), mal de Ladre (französisch, Lazaruskrankheit), Miselsucht (lateinisch miser = elend), Zavaát - Krankheit (aus der Bibel), Elephantiasis oder Satyrnkrankheit (nach Aristoteles) bezeichnet (340, 288). Darüberhinaus gibt es in fast jeder Sprache noch zahlreiche volkstümliche Bezeichnungen für diese Krankheit.

2.4. Verbreitung und Bedeutung

Lepra ist weltweit verbreitet, besonders betroffen sind jedoch tropische und subtropische Länder (319). Ganz Asien und besonders Afrika sind schwer befallen (247). In allen südamerikanischen Ländern, außer dem chilenischen Festland, tritt Lepra auf (42). In den USA kommen heute noch Neuerkrankungen vor (288). Kalifornien, Texas, Hawai und eventuell Louisiana und Florida sind die Staaten, in denen Lepra gegenwärtig noch endemisch ist (113). Ferner gibt es noch Herde in Island und in Teilen Süd- und Osteuropas (Portugal, Spanien, Italien, Südrußland, Rumänien, Griechenland, Türkei, Malta, Zypern), also in Gebieten mit niedrigerem Lebensstandard (43). In Gebiete, in denen es keine autochthonen Fälle mehr gibt, erfolgen jedoch immer wieder Einschleppungen. Autochthon bedeutet, ohne bekannten Kontakt mit Leprösen im Lande selbst entstandene Lepra (255). Diese eingeschleppten Einzelfälle werden in der Literatur immer wieder beschrieben (15). Sie führten in der BRD jedoch nicht zu Sekundärinfektionen (43). In Holland, Frankreich und im Norden der USA kamen aber vereinzelt Sekundärfälle vor (43).

MOHR (185) nennt für die Zeit von 1948 bis 1965 34 Einschleppungen der Lepra in die BRD. Von diesen Erkrankten waren 15 deutsche Staatsbürger. Sie hatten sich die Infektion in Mexiko (1 Erkrankter), Brasilien (7 Erkrankte), Indonesien (2 Erkrankte), Griechenland (1 Erkrankter), Indochina (3 Erkrankte) und Zentralafrika (1 Erkrankter) zugezogen.

Nach WEISE (314) wurden von 1964 bis 1974 von 36 Personen Lepra in die BRD eingeschleppt. Dabei entfallen auf die Zeit von 1965 bis 1969 13 Fälle und auf die Zeit von 1970 bis 1974 21 Fälle. Von den Erkrankten waren 26 Gastarbeiter, 7 ausländische Studenten und 6 deutsche Staatsangehörige, die im Ausland gearbeitet hatten.

In der Zeit von 1975 bis 1980 wurden in der BRD 47 Lepraerkrankungen diagnostiziert (316). Diese Erkrankten sind statistisch sehr ausführlich erfaßt. Sie kamen aus europäischen und außereuropäischen Ländern (Tabelle 1) und gehörten den verschiedensten Berufs- beziehungsweise Bevölkerungsgruppen an (Tabelle 2).

Tabelle 1:

Lepraeinschleppungen in die BRD in der Zeit von 1975 - 1980, untersucht nach Herkunftsland, nach WEISE (316)

Herkunftsland		Anzahl
Südeuropa	- Türkei	12
	Griechenland	3
	Portugal	1
	(Süd-) Italien	1
Amerika	- Bolivien	2
	Dominikanische Republik	1

Fortsetzung Tabelle 1:

Herkunftsland		Anzahl
Afrika -	Nigeria	1
	Sierra Leone	1
	Somalia	1
Asien	Südostasien	1
	Indien	7
	Philippinen	2
	China	1
	Pakistan	1
	Singapur	1
	Indonesien	1
	Vietnam	9
	Bangladesh	1
		47

Tabelle 2:

Lepraeinschleppungen in die BRD in der Zeit von 1975-1980, untersucht nach Bevölkerungs- bzw. Berufsgruppen (316)

Bevölkerungs-, bzw. Berufsgruppe	Anzahl
Gastarbeiter	13
Flüchtling	8
Student/Schüler	6
Seemann	3
Hausfrau	3
Ingenieur	2
Pflegekraft/Krankenschwester	2
Asylant	2
Tourist	2
Kapitän	1
Bergmann	1
Putzfrau	1
Koch	1
Datentypistin	1
Lehrer	1
	47

Von den 47 erkrankten Personen hatten 2 die deutsche Staatsangehörigkeit. Es handelte sich dabei um einen Kapitän und einen Seemann, der auch als Fernfahrer auf Asienrouten tätig war.

Mit 32 Fällen überwog die lepromatöse Form der Erkrankung bei weitem. 8 Patienten hatten Lepra tuberculoides, 6 Patienten eine Borderline Form (ohne genauere Angaben) und 1 Patient hatte die dimorphe Form der Krankheit. Es sind jedoch auch hiervon keine Sekundärinfektionen bekannt geworden. WEISE (316) hält aber eine Übertragung auf empfängliche Angehörige der Wohngemeinschaft für möglich, insbesondere unter mangelhaften hygienischen Verhältnissen.

Als neueste Zahlen gibt das Bundesgesundheitsblatt (51, 53, 54, 55) für den Zeitraum
vom 29.12.80 - 3.1.82 11 Leprafälle,
vom 4. 1.82 - 2.1.83 17 Leprafälle und
vom 3. 1.83 - 1.1.84 12 Leprafälle in der BRD an.
Im Jahre 1983 entfielen davon 4 Krankheitsfälle auf das Land Bayern.

Tabelle 3:

Zusammenstellung der in der Bundesrepublik Deutschland seit 1948 diagnostizierten Leprafälle.

Zeit		Anzahl	Literatur-quelle
1948 - 1965	18 Jahre nicht weiter aufgegliedert	34	(185)
1965 - 1969	5 Jahre	13	(314)
1970 - 1974	5 Jahre	21	(314)
1975 - 1979	5 Jahre	33	(316)
1980 - 1983	4 Jahre	40	(51,53, 54,55)

Weltweit gesehen ist Lepra noch in großem Ausmaße verbreitet (Tabelle 4).

Tabelle 4:

Verbreitung der Lepra über die ganze Erde. (Zahlen nach Bundesgesundheitsblatt (52))

Region	registrierte Leprafälle	geschätzte Leprafälle
Afrika	1 398 220	3 500 000
Amerika	241 248	400 000
Südostasien	1 748 468	4 510 000
Europa	20 452	25 000
östl.Mittelmeergebiet	63 236	160 000
westlicher Pazifik	128 325	2 000 000
	3 599 949	10 595 000

BROWNE (42) sagt, eine realistische Schätzung sei, daß 15 Millionen Menschen auf der Welt an aktiver Lepra

oder an den Folgen der Krankheit leiden. Das WHO EXPERT COMMITTEE ON LEPROSY (322) schätzte 1976 die Zahl der Leprakranken auf der Welt auf 12 Millionen. Eine große Anzahl der Patienten, die zu spät entdeckt oder unzureichend behandelt wurden, leidet an den Folgen von gemischten, sensiblen und motorischen Nervenläsionen. Es gibt keine genauen Daten über die Wirkung der Lepradeformitäten auf die sozio-ökonomische Entwicklung von Gemeinschaften, jedoch kann Lepra in vielen Gegenden als Hauptursache von Verstümmelungen betrachtet werden (322).

2.5. Ätiologie

Der Erreger der Lepra ist das Mycobacterium leprae, ein säurefestes Stäbchen von 1 - 5 x 10^{-6}m Länge und 0,2 - 0,8 x 10^{-6} m Dicke. Es bildet keine Sporen, ist unbeweglich und grampositiv (247). Es unterscheidet sich morphologisch und im Färbeverhalten kaum vom Tuberkelbakterium, mit dem auch eine partielle Antigengemeinschaft besteht (288). Die Bakterien befinden sich im Gewebe intra- und extrazellulär (319).

2.6. Epidemiologie

Auf dem Gebiet der Epidemiologieforschung der Lepra stehen noch viele Fragen offen.

2.6.1. Infektionsquelle

Bisher ist der Mensch als einzige Infektionsquelle bekannt (288, 42). Der Erreger vermehrt sich auf natürli-

che Weise nur im Menschen (46), ein Tierreservoir wurde bisher nicht bekannt (42). Patienten mit lepromatöser Lepra geben lebende Erreger vor allen Dingen von der Nasenschleimhaut ab. Jedoch auch die Hautulzerationen, die Schweißdrüsen und Haarfollikel, die Milch stillender Frauen, Urin und Samen können Bakterien enthalten (43, 322).

Der genaue Übertragungs- und Ansteckungsmechanismus ist immer noch unklar (322). Tröpfcheninfektion, Aufnahme von infektiösen Partikeln mit der Nahrung (gastrointestinale Passage) und transepitheliale Aufnahme werden als Erklärung der Epidemiologie diskutiert (43). Lokalisierte Gelegenheitsinfektionen sind durch Injektionsnadeln, Impflanzetten, chirurgische Instrumente, Tätowiernadeln und bei Skarifikation entstanden (43, 42, 261). Neuerdings wird auch wieder diskutiert, daß Vektoren, z.B. Fliegen, Lepra übertragen können (43, 123).

2.6.2. Infektiosität

Immunologische Studien deuten darauf hin, daß der Kontagionsindex (Zahl der Erkrankungen/Zahl der Menschen, die einer Infektion ausgesetzt waren) niedrig ist (322). Nur wenige der exponierten Personen zeigen klinische Erscheinungen (322). Wird bei Angehörigen von Leprakranken in Zentraleuropa jedoch ein Lepromintest (siehe Kapitel 2.10.5.) durchgeführt, so zeigen sie eine starke Reaktion, und zwar die Sofortreaktion und auch die Spätreaktion. Die übrige Bevölkerung reagiert negativ (255). Auf dem internationalen Leprakongreß 1978 in Mexico City wurde Lepra deshalb als Krankheit mit hoher Infektiosität, aber geringer Pathogenität bezeichnet (193).

GODAL und NEGASSI (122) stellten 1973 fest, daß M. leprae weit infektiöser ist, als früher angenommen wurde. Sie fanden in einer Untersuchung in Äthiopien einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Hypersensitivität und Kontakt mit Leprapatienten. Die Hypersensitivität wurde im Lymphozytentransformationstest nachgewiesen. Er zeigt, daß eine beträchtliche Anzahl exponierter Menschen eine subklinische Infektion durchmachen (Tabelle 4).

Tabelle 5:

Beziehung zwischen Kontakt und Infektion in einem Lepra-Gebiet - Positive Lymphozytentransformation nach Inokulation mit M. leprae (nach GODAL und NEGASSI (122))

Art des Kontakts (Anzahl der untersuchten Personen)	positive Lymphozytentransformation
weniger als 2 Monate in Äthiopien lebend (26)	0
mehr als 1 Jahr in Äthiopien lebend (45)	24 %
Berufsmäßiger Kontakt mit Leprakranken mehr als 1 Jahr (118)	53 %
Äthiopisches Personal im Leprakrankenhaus, Büroarbeiter (12)	8 %
Stationspersonal, Physiotherapeuten (27)	59 %
Personal in der Ambulanz	88 %

Sehr wichtig für die Infektiosität ist die Form der Lepra (149). Seuchenmedizinisch gesichert ist, daß Personen, die mit tuberkuloid Leprakranken Kontakt haben,

wesentlich weniger oft an Lepra erkranken, als Personen, die mit lepromatös Leprakranken in Berührung kamen (322). Zu berücksichtigen ist dabei jedoch die Kontaktintensität, das heißt die Häufigkeit und das Ausmaß des Kontaktes (43, 149). Insgesamt ist die Lepra aber weniger infektiös als die Erkrankung, die ebenfalls durch Mykobakterien hervorgerufen wird, nämlich die Tuberkulose (149).

2.6.3. Inkubationszeit

M. leprae hat eine sehr lange Generationszeit von 12 bis 13 Tagen. Daraus resultiert eine sehr lange Inkubationszeit und eine schleichende Krankheitsentwicklung (46,247). HENTSCHEL (123) nennt als untere Grenze der Inkubationszeit 6 bis 9 Monate, als längste gesicherte Inkubationszeit gibt er 40 Jahre an. Als Mittelwert bezeichnet er 2 bis 5 Jahre, wobei er darauf hinweist, daß erste Symptome der Krankheit häufig übersehen werden. STICKL (288) sagt, die kürzeste gesicherte Zeit ist 7 Monate, der Durchschnitt 3 bis 5 Jahre. LEVIS et al. (164) geben für New York City eine durchschnittliche Latenzzeit von 4,8 Jahren an. Sie fanden, daß die Krankheit zwischen 0 und 38 Jahren nach Einwanderung aus einem Gebiet mit endemischer Lepra noch auftrat.

2.6.4. Faktoren, die die Infektion beeinflussen

2.6.4.1. Lebensalter

Kinder erkranken häufiger an Lepra als Erwachsene, wenn sie exponiert sind (149, 247). Dies kann darauf zurückzuführen sein, daß sie länger exponiert sind oder erhöht

empfindlich reagieren verglichen mit Erwachsenen (42). SCHALLER (246) hat in Äthiopien bei 4 000 Patienten eine Untersuchung über die Altersverteilung der Leprapatienten gemacht (siehe Tabelle 5). Er fand, daß die Zahl der Erkrankungen mit zunehmendem Alter ansteigt.

Tabelle 6:

Untersuchung über die Altersverteilung der Leprapatienten (nach SCHALLER (246))

Alter	Anzahl der Patienten
0 - 4 Jahre	21
5 - 9 Jahre	171
10 - 14 Jahre	625
15 - 19 Jahre	764
20 - 39 Jahre	2.043
40 - 59 Jahre	366
60 Jahre und älter	10

SCHALLER (246) schließt daraus, da man die lange Inkubationszeit berücksichtigen müsse, daß ein großer Teil der Kranken ihr Leiden in der Kindheit und Jugend erworben hat. Ansteckung durch Ehepartner erfolgt nach BROWNE (42) nur in 5 % der Fälle. LEIKER (161) kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Er gibt an, daß unter Eheleuten 8 % ihren Partner anstecken. Meist sei die Ansteckungsquote jedoch noch niedriger.

2.6.4.2. Geschlecht

Allgemein wird beobachtet, daß Männer eher erkranken als

Frauen (42). Doch haben Männer in den hauptsächlich betroffenen Ländern oft mehr außerhäusliche Kontaktmöglichkeiten, sie erhalten auch eher medizinische Hilfe und werden dadurch medizinstatistisch erfaßt (42). Wo gleiche Ansteckungsmöglichkeiten bestehen, scheint die Lepra-Inzidenz die gleiche zu sein (319).

2.6.4.3. Empfänglichkeit des Individuums
Sie zeigt erhebliche Unterschiede und reicht von absoluter bis zu vollständig fehlender Resistenz (42). CHAKRAVARTTI und VOGEL (62) weisen in ihrer Zwillingsstudie darauf hin, daß es innerhalb ihres untersuchten Kollektivs deutliche genetische Unterschiede in der Infektionsbereitschaft gibt. Darüberhinaus seien genetische Unterschiedlichkeiten für die Schwere und die Art der Krankheit verantwortlich. Jedoch, auch wenn eine große Ansteckungsmöglichkeit gegeben ist, erkranken nicht alle genetisch empfänglichen Personen klinisch manifest (62). Dies deutet daraufhin, daß Umweltfaktoren beim Ausbruch und Verlauf der Krankheit einen Einfluß haben müssen.

2.6.4.4. Sekundärfaktoren, die bei der Übertragung der Krankheit eine Rolle spielen
Mangel an Hygiene, Armut, prädisponierende denervierende Krankheiten und wiederholte Fieberkrankheiten werden als begünstigende Faktoren genannt (43). LEIKER (161) hingegen schreibt, daß der Einfluß der Hygiene vielfach überschätzt wird. Lepra sei am häufigsten auf dem Lande, wo die hygienische Situation oft besser ist. Sicher festgestellt wurde bis jetzt nur, daß übermäßig enges häusliches Zusammenleben die Ansteckung fördert (42). Unklar ist auch noch, wie sich der Ernährungszustand und die

hormonale Situation des Patienten auf die Lepra-Infektion auswirken. Es ist jedoch bekannt, daß sich die Immunantwort bei langandauernder Proteinmangelernährung verschlechtert (43).

Das Klima hat nur wenig oder keinen Einfluß auf die Ausbreitung der Lepra. Sie tritt in kaltem und trockenem Klima (Afghanistan, Nordkorea, China, Japan), genauso wie in heißen trockenen (Nordnigeria) und heißen feuchten Ländern auf (42). Es gibt jedoch besondere pathologische Erscheinungen, die in einigen Ländern bevorzugt auftreten, wie die Alopezie in Japan, die diffuse "Lucio"-Lepra in Zentralamerika und die Neurolyse (Pseudoabszeß der Nerven) in Indien (42).

2.7. Klassifikation der Lepra

In der englischen Literatur wird das Krankheitsspektrum der Lepra nach RIDLEY und JOPLING (235) in 5 Formen aufgeteilt:

Lepromatöse Lepra (LL),
"borderline" lepromatöse Lepra (BL),
interpolare Gruppe, auch intermediäre oder dimorphe Lepra genannt, im englischen als borderline leprosy (BB) bezeichnet,
"borderline" tuberkuloide Lepra (BT) und
tuberkuloide Lepra (TT).

Die Klassifikation erfolgt aufgrund von histologischen und klinischen Merkmalen.

2.7.1. Histologische Klassifikation der Lepra

Tabelle 7: Histologische Klassifikation der Lepra nach RIDLEY und JOPLING (235)

Histologisches Merkmal	TT	BT	BB	BL	LL
Granulom	Epitheloidzellen mit oder ohne Riesenzellen in Foci	wie TT	Epitheloidzellen, aber keine Riesenzellen	a) Histiozyten, die sich in Epitheloidzellen umwandeln, spärliches Auftreten von Schaumzellen b) Histiozyten manchmal schaumig umgewandelt, keine großen Globi, viele Lymphozyten	aktive Form: Makrophagen rund oder spindelförmig mit sehr vielen Bakterien in Regression: Histiozyten verfetten Schaumzellen oder Globi oft groß, vielkernig
Lymphozyten	Dichte Infiltrationszone um die Herde der Granulome	wie TT	In der Regel nur wenige. Wenn sie vorhanden sind, sind sie diffus im Granulom verteilt	a) spärlich auftretend b) zahlreich, ganze Segmente der Granulome durchsetzend	spärlich auftretend, diffus verteilt
Nerven	Die Nerven in den Granulomen sind meist bis zur Unkenntlichkeit zerstört. Gelegentlich Verkäsung	Stark verdickt durch Schwann-Zell-Proliferation. Perineurium intakt	mäßige Schwann-Zell-Proliferation Nervenscheide intakt	Keine Zellproliferation im Nervenbündel, das oft strukturlos ist. Möglicherweise Infiltration von Histiozyten im Perineurium	Können strukturelle Zerstörung zeigen, aber keine Infiltration oder Manschettenbildung

Fortsetzung von Tabelle 7: Histologische Klassifikation der Lepra nach RIDLEY und JOPLING (235)

Histologisches Merkmal	TT	BT	BB	BL	LL
Sub-epidermale Zone	Das Granulom reicht bis zur Basis der Epidermis. Keine freie Zone.	Freie subepidermale Zone, meist schmal	Freie subepidermale Zone, breit oder schmal	wie BB	wie BB
Bakterien-Index in den Granulomen	0	0 - 3 +	3 - 5 +	5 oder 6 +	5 oder 6 +

Der Bakterienindex in den Granulomen wird in einem 5×10^{-6} mm dicken Schnitt festgestellt. Über die Wertigkeit des Indexes gibt Tabelle 8 einen Überblick.

Tabelle 8:

Bakterienindex der Granulome (RIDLEY, 234)

Index	Bakterien pro Gesichtsfeld (Objektiv 100)
6 +	viele Bakterienhaufen, über 1.000 Bakterien
5 +	100 - 1000 Bakterien
4 +	10 - 100 Bakterien
3 +	1 - 10 Bakterien
2 +	1 - 10 Bakterien in 10 Gesichtsfeldern
1 +	1 - 10 Bakterien in 100 Gesichtsfeldern.

2.7.2. Klassifikation der Lepra nach klinischen Gesichtspunkten

Tabelle 9: Klinische Klassifikation der Lepra nach RIDLEY und JOPLING (235)

	TT	BT	BB	BL	LL
Morphologie der Hautläsion Sonstige Manifestationen	Die Läsionen bestehen aus einigen Maculae oder Plaques. Die Plaques sind eher groß, haben eine rauhe trockene haarlose Oberfläche und sind scharf begrenzt. Vom erhabenen Rand aus erfolgt ein allmählicher Abfall zu einem flachen Zentrum. Asymmetrische Verteilung der Läsionen.	Kann klinisch mit TT verwechselt werden. Unterschiedlich sind aber a) die Läsionen sind zahlreicher, die Oberfläche ist nicht so trocken und rauh, die Randbegrenzungen sind nicht so deutlich. Es besteht mäßiges Haarwachstum und b) ringförmige Läsionen sind üblich. Der Rand ist erhaben und sowohl nach außen als auch nach innen gut begrenzt	Maculae und Plaques liegen in Anzahl und Größe zwischen TT und LL. "Ausgestanzte" Läsionen sind charakteristisch. Ringförmige Läsionen kommen vor wie bei BT Asymmetrische Verteilung der Läsionen	Kann klinisch mit LL verwechselt werden. Unterschiedlich sind: a) Maculae und Plaques sind nicht gleichmäßig klein. Ränder weniger unscharf. Sie haben eine geringere Tendenz zu bilateraler Symmetrie. Manche Maculae sehen wie "ausgestanzt" aus b) Papulae und Nodulae sind unüblich und selten. Nodulae können eingedellt sein. c) Iritis, Keratitis, Ulcerationen der Nasenschleimhaut, Madarosis, Verdickung der Ohrmuscheln, Hodenbefall u.Knochenveränderungen sind weniger ausgeprägt.	Maculae, Papulae, Nodulae und Plaques können vorhanden sein. Die Läsionen sind klein, multipel, bilateral und symmetrisch verteilt, mit glatter, glänzender Oberfläche. Die Maculae und Plaques haben unscharfe Grenzen und keinen Haarverlust. Ulzerationen der Nasenschleimhaut, Iritis, Keratitis, Madarosis (Wimpernverlust), Facies leonina, Verdickungen an den Ohrmuscheln, testikuläre Schädigung, Beinödeme und Knochenveränderungen an den Extremitäten und am Schädel können vorhanden sein.

Fortsetzung von Tabelle 9: Klinische Klassifikation der Lepra nach RIDLEY und JOPLING (235)

	TT	BT	BB	BL	LL
Sensibilität der Hautläsionen	Die Läsionen haben einen deutlichen Sensibilitätsverlust.	Die Läsionen haben einen mäßigen Sensibilitätsverlust	Nur leichter Sensibilitätsverlust	Manche Läsionen zeigen einen leichten fleckförmigen Sensibilitätsverlust.	Kein Sensibilitätsverlust.
Nerven	Verdickung der Nerven früh, oft einzelne Nerven betroffen. Die erste Manifestation der Krankheit kann am Nerven erfolgen.	Verdickung der Nerven früh, mehr Nerven betroffen als bei TT. Die Erstmanifestation kann am Nerven erfolgen.	Verdickung der Nerven früh, mehr Nerven befallen als bei BT. Erstmanifestation kann am Nerven erfolgen.	Verdickung der Nerven früh. Mehr Nerven befallen als bei BB. Erstmanifestation kann am Nerven erfolgen.	Verdickung (und Zerstörung) der Nerven spät, eher bilateraler und symmetrischer Befall (z.B. strumpf- oder handschuhförmige Anästhesie). Erstmanifestation nie am Nerven.
Lepromintest	stark positiv	mäßig oder schwach positiv	negativ	negativ	negativ

BRYCESON und PFÄLTZGRAFF (46) geben als weitere klinische Unterscheidungsmerkmale der beiden polaren Formen an, daß bei der lepromatösen Lepra kein zentrales Abheilen des Hautherdes möglich, bei tuberkuloider Lepra dies jedoch üblich sei. Der natürliche Krankheitsverlauf bei LL ist die Progression, bei TT hingegen kann die Krankheit ausheilen. LL befällt innere Organe, TT im allgemeinen nicht.

RIDLEY (233) gibt in seiner Arbeit von 1974 an, daß die histologische Klassifikation ein gutes Mittel der Standardisierung zwischen Patienten in weit entfernten Gegenden ist. Sie habe gegenüber der klinischen Klassifizierung den Vorteil, daß sie eher Veränderungen eines Patienten im Spektrum der Lepra angibt. Sie ergänze aber die klinische Klassifizierung. Man müsse jedoch den Zustand der Aktivität oder Regression der Krankheit berücksichtigen.

Die Aktivität, beziehungsweise der Stillstand der Erkrankung wird nach klinischen und bakteriologischen Kriterien beurteilt. Als klinische Zeichen der Aktivität gelten neue Hautläsionen, neue anästhetische Hautherde, neu aufgetretene Lähmungen oder oder neu aufgetretene Schmerzen an den Nerven (296). Für die bakteriologische Beurteilung werden der Bakterienindex (Zahl der säurefesten Stäbchen im Ausstrich pro Gesichtsfeld) und der morphologische Index herangezogen. Beim Bakterienindex dient als Bezugsgröße bei Abstrichen eine definierte Fläche, bei Biopsien ein Volumen von 1 mm^3 (29). Der morphologische Index gibt die Zahl der solide und gut anfärbbaren (das heißt lebenden infektiösen) Leprabakterien zur Zahl der granulär unterschiedlich gefärbten, nicht vermehrungsfähigen und nichtinfektiösen Leprabakterien an (38).

Auch SEHGAL et al. (262) weisen darauf hin, daß die histologischen Befunde in der Diagnosestellung und Therapiefestlegung berücksichtigt werden müssen. In ihrer Arbeit von 1980 zeigen sie, wie die klinische und histopathologische Diagnose differieren können. 21 % ihres Krankengutes mußte histopathologisch der indeterminierten Form zugerechnet werden, obwohl klinisch die Diagnose TT, BT, BB oder LL gestellt worden war.

2.7.3. Indeterminierte Lepra

Neben den bisher beschriebenen fünf Krankheitsformen gibt es lepröse Veränderungen, die sich noch nicht sicher in das Spektrum einordnen lassen (319, 287). Sie werden als indeterminierte Gruppe der Lepra bezeichnet (Tabelle 10).

Tabelle 10:

Kennzeichen der indeterminierten Form der Lepra nach RIDLEY und JOPLING (235)

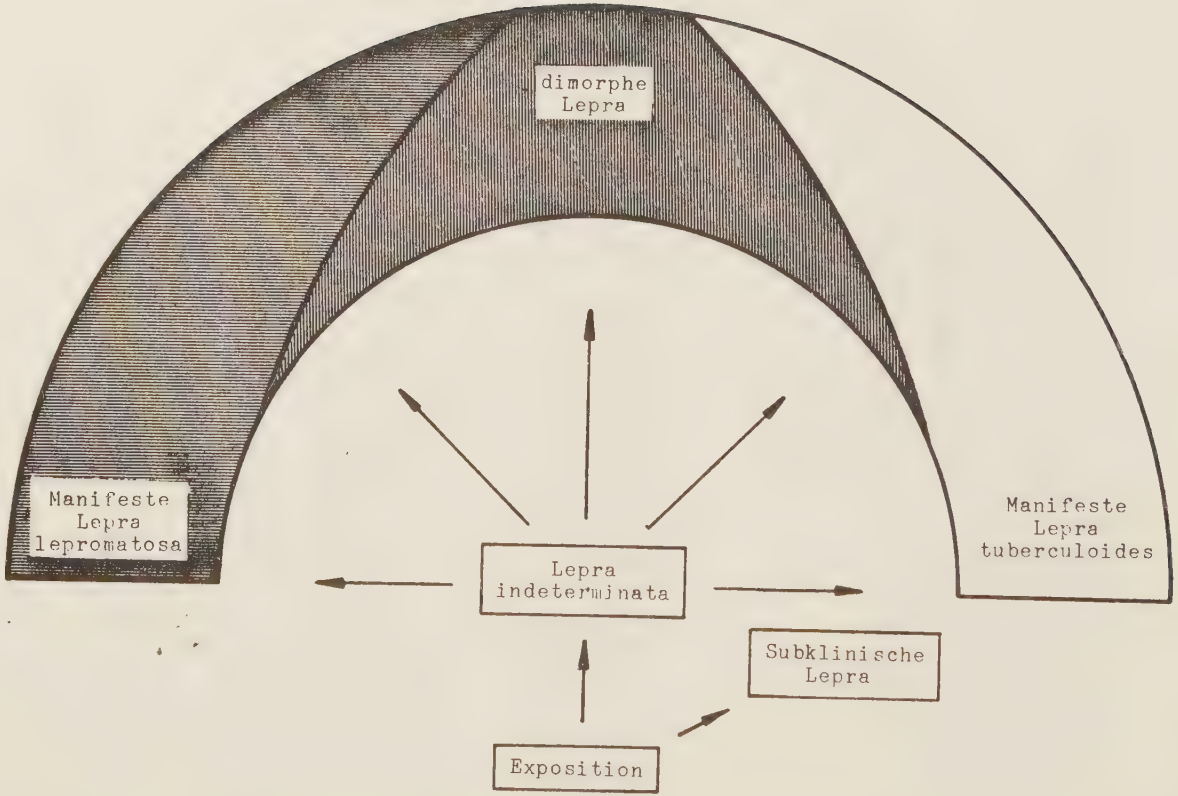
Untersuchtes Merkmal	Kennzeichen
Hautbiopsie	Die Histologie der Hautläsionen ist manchmal nicht von der einer chronischen Dermatitis zu unterscheiden und somit nicht sehr hilfreich. Das Fehlen von Pigment ist gelegentlich ein Differentialkriterium. Lymphocyten und Histiocyten liegen um die Hautläsionen. Die Anzahl der der Fibrozyten kann erhöht sein.
Nervenbiopsie	Perineurale Manschettenbildung oder erhöhte Zellzahl in einem Nervenbündel kann vorhanden sein und ist dann typisch für indeterminierte Lepra.

Fortsetzung von Tabelle 10:

Untersuchtes Merkmal	Kennzeichen
Bakterien in den Granulomen	Bakterien fehlen ganz oder sind nur sehr spärlich vorhanden.
Klinisches Bild	Es bestehen nur Maculae in der Haut, Plaques und Nodulae kommen nicht vor. Die Maculae sind meist hypopigmentiert. Es kann eine Sensibilitätsstörung bestehen. Die Anzahl der Maculae ist nur gering.

Laut STINGL (290) wurde beobachtet, daß die Lepraerkrankung in vielen Fällen mit der indeterminierten Form beginnt und sich erst nach Jahren zu den klassischen polaren Formen oder zur interpolaren Form entwickelt. Ob alle Leprabilder mit der indeterminierten Form beginnen, sei jedoch noch ungeklärt.

SCHEID (248) gibt an, daß diese Form häufig bei Kindern in der Umgebung von Leprakranken beobachtet wird. Sie könne spontan ausheilen oder sich zu einer der Hauptformen der Lepra entwickeln.



Zeichnung 1: Klassifikation der Lepra (modifiziert nach SABIN und SWIFT (244))

2.7.4. Veränderungen im histologischen und klinischen Spektrum

Wird bei einem Patienten eine bestimmte Form der Lepra diagnostiziert, so bedeutet dies nicht, daß dieser Patient während des gesamten Krankheitsverlaufs unveränderlich an der gleichen Form der Erkrankung leidet. Beispielsweise kann bei Patienten, die ursprünglich an einer subtuberkuloiden Form der Erkrankung litten, durch eine Reihe akuter Exazerbationen eine schrittweise Verschlechterung (downgrading reaction) in Richtung auf die lepromatöse Form der Erkrankung eintreten (42). Ein Tendenzumschwung im günstigen Sinne (reversal reaction) ist auf eine Verminderung der Bakterienmenge durch erfolgreiche Behandlung zurückzuführen. Er ist wahrscheinlich mit einer Wiedererlangung der zellulären Immunität verbunden (42).

Diese Vorgänge werden als Lepra-Reaktionen bezeichnet. Sie können bei jeder, außer der indeterminierten Lepra-Form auftreten. Die beiden oben beschriebenen Vorgänge gehen mit einer Klassifikationsänderung einher. Es gibt jedoch auch akute Exazerbationen, das heißt Lepra-Reaktionen, die keine Änderung im Klassifikationsschema bewirken, wie später noch beschrieben wird (Kapitel 4.Lepra-Reaktionen).

2.8. Symptome der Lepra

2.8.1. Hautläsionen

Sie treten bei den meisten Lepraformen wie oben beschrieben auf (Kapitel 2.7.2. Klassifikation der Lepra nach klinischen Gesichtspunkten). Bei dunkelhäutigen Menschen sind

die Hautläsionen hypopigmentiert, leicht hypopigmentiert bei LL und deutlich hypopigmentiert bei TT. Bei hellhäutigen Patienten mit LL sieht man ein leichtes Erythem. Bei hellhäutigen tuberkuloid Kranken zeigt sich eine kupferfarbene oder rote Läsion (46).

2.8.2. Sichtbarwerden von Nerven

Die Nerven können verdickt, dadurch tastbar und unter der Haut sichtbar werden. Sie können schmerzhaft sein (247).

2.8.3. Parästhesien

Das bei Lepra auftretende Taubheitsgefühl wird von den Patienten oft nicht bemerkt. Manchmal wird der Kranke durch eine Verletzung, die nicht schmerzt, auf die Anästhesie aufmerksam. In anderen Fällen entdeckt sie erst der Arzt, der gezielt nach Schmerzen bei einer Verwundung frägt, oder sie wird vom Arzt während der körperlichen Untersuchung festgestellt (46).

2.8.4. Muskelschwäche

Die Muskelschwäche kann langsam oder plötzlich beginnen. Bei BB oder BT kann sie vor der Anästhesie auftreten (46).

2.8.5. Schmerzen

Besonders bei TT oder BT können Schmerzen in einem oder mehreren Nerven den Patienten zum Arztbesuch veranlassen. Die Schmerzen können noch vor den Hautläsionen auftreten. Eine schmerzhafte Adenopathie aufgrund einer unbemerkten

infizierten Wunde an einer anästhetischen Extremität kann das erste Symptom sein, über das der Patient klagt (46).

2.8.6. Augenveränderungen

Ein schmerzendes Auge, Photophobie oder unscharfes Sehen können das erste Anzeichen einer LL sein (46).

2.8.7. Schnupfen

Ein hartnäckiger Schnupfen mit oder ohne Neigung zu Nasenbluten kann ein Frühsymptom bei LL sein (247, 218).

2.8.8. Heiserkeit und Stimmverlust

Wenn der lepromatöse Prozess über den Nasenrachenraum auf den Kehlkopf übergreift und die Stimmbänder infiltriert, kommt es zu Heiserkeit und Stimmverlust (247).

2.8.9. Facies leonina

Häufig und typischerweise sind lepromatöse Veränderungen im Gesicht lokalisiert. Stirn, Wangen, Nase und Mund sind fleckig, diffus oder knotig infiltriert und geben dem Patienten das als Facies leonina bezeichnete Aussehen. Im frühen Krankheitsstadium können bereits Verdickungen an den Ohrmuscheln, Verlust der Augenbrauen, eine Vergröberung der Gesichtszüge, Hautblässe und auf Seborrhoe beruhender Fettglanz der Haut (Salbengesicht) auftreten (247). Die Krankheit kann bis zur Zerstörung des knöchernen Nasengerüsts fortschreiten (247). Dies führt dann zu der für weit fortgeschrittene Lepra charakteristischen Sattelnase. Wird der

Processus alveolaris maxillae befallen, verliert der Patient die Schneidezähne.

2.8.10. Systemische Symptome

Gelegentlich sind Fieber, Krankheitsgefühl, Gelenkbeschwerden, Arthritis, Myositis oder Lymphadenitis im Rahmen einer Leprareaktion das erste Symptom der Krankheit. In seltenen Fällen kann auch ein generalisierter Juckreiz dem Ausbruch einer schnell fortschreitenden LL vorausgehen, noch bevor Hauterscheinungen zu sehen sind (46).

2.9. Soziale Folgen der Erkrankung

Ein Mantel von Unwissenheit, Furcht, Mythos und Aberglauben umgibt die Krankheit Lepra. Auch heute noch ist sie mit einem sozialen Stigma verknüpft. Dieses Stigma ist keiner bestimmten Schrift (wie zum Beispiel der Bibel), Religion oder ethischen Formation zuzuschreiben. Die Reaktion der Menschen auf die Krankheit Lepra ist jedoch in den östlichen und westlichen Kulturen bemerkenswert gleichförmig und reicht in ähnlicher Weise bis in die Antike zurück (281). Zur Blütezeit der Lepra (12.-13.Jahrhundert) wurde der Kranke beispielsweise rücksichtslos von der Gemeinschaft isoliert. In einem religiösen Zeremoniell verabschiedete er sich von Verwandten und Freunden und hatte sich von da an meist in einem Leprosarium aufzuhalten (115). Außerhalb des Leprosariums mußte er eine bestimmte Kleidung und Handschuhe tragen. Mit einer Klapper oder einem Signalhorn mußte er Gesunden sein Kommen ankündigen und sie vor achtloser Berührung von ihm als Aussätzigem warnen (16,115). BUCHMANN (48) beschreibt, daß in einigen Dörfern des westafrikanischen Staates Togo die Leprösen heute noch in Hütten, die sich

weit außerhalb des Dorfes befinden, ausgesetzt werden. Viele Patienten leiden heute mehr unter den verheerenden sozialen Folgen des Stigmas, als unter der Krankheit selbst (244). HASSELBLAD (119) schreibt, daß ein Patient seine Arbeit verlieren kann, lange bevor er aufgrund der Krankheit seine Arbeitsfähigkeit verliert. Er kann vom normalen sozialen Leben in der Gemeinde oder Familie ausgeschlossen werden, lange bevor Zeichen der Krankheit sichtbar werden. In vielen Gemeinschaften genügt, daß die Erkrankung der Person bekannt ist. Sie wird von da an gemieden, auch wenn sich die Krankheit als nichtinfektiös herausstellt. Die soziale Identität des Patienten wird noch weiter verändert, wenn Verstümmelungen auftreten (119).

2.10. Immunologie

Von der Immunantwort des Körpers auf die eingedrungenen Bakterien hängt es ab, welche Form der Krankheit ein Mensch entwickelt (235, 302). Deshalb möchte ich ausführlich auf das immunologische Geschehen eingehen, das sich bei einer Lepraerkrankung abspielt.

2.10.1. Mechanismus der Immunantwort

Verschiedene Autoren stellen sich die Reaktion auf das Bakterium wie nachfolgend beschrieben vor.

Das M. leprae dringt in den Körper ein und kommt mit Makrophagen in Kontakt. Diese verändern das Bakterium und erarbeiten die antigene Information, die sie auf die Lymphozyten in den Lymphknoten übertragen (244, 146).

Diese sensibilisierten thymus-abhängigen Lymphozyten verwandeln sich in Lymphoblasten, werden zahlreicher und dringen in andere Gebiete ein (244). Sie aktivieren Nachbarmakrophagen mittels eines Transfer-Faktors und verhindern, daß Makrophagen aus dem Gebiet abwandern durch einen sogenannten "macrophage inhibitory factor" (244). Aktivierte Makrophagen können das Bakterium zerstören (23, 49, 301, 302, 264). Wenn dieses System normal funktioniert, entwickelt sich keine Lepra (244).

Der Ursprung des Immundefekts ist immer noch unbekannt (322). Die "Fourth Scientific Working Group on the Immunity of Leprosy" in Genf stellte 1978 fest, daß es noch nicht bekannt ist, ob genetische Faktoren eine Hauptrolle im Versagen der Abwehr spielen oder lediglich dazu beitragen. Welche Rolle die Umweltfaktoren spielen, bliebe noch zu klären.

2.10.2. Immunantwort bei tuberkuloider Lepra

2.10.2.1. Zelluläre Antwort

- Die zelluläre Immunantwort ist intakt (244). Die histologische Antwort ist der Tuberkel, in dessen Zentrum sich spezialisierte Makrophagen befinden (Epitheloid-Zellen), die von Lymphozyten umgeben sind (46).
- Positiver Lepromintest
- Lymphozyten von Patienten mit tuberkuloider Lepra, die in vitro in Gegenwart von Leprabakterien kultiviert werden, verwandeln sich in Lymphoblasten (blastoide Transformation), aktivieren Makrophagen und verhindern deren Migration (22, 46).

- Makrophagen von Patienten mit TT können in vitro M. leprae verdauen, wenn Lymphozyten eines Patienten mit TT beigefügt werden (46). Man nimmt an, daß die Makrophagen aller Leprakranken M. leprae phagozytieren können, aber nur bei TT-Patienten können die Makrophagen die Bakterien auch verdauen (23).
- Die Krankheit neigt zur Selbstheilung (46).
- Da die Aussaat und Vermehrung von Bakterien begrenzt wird, entsteht ein lokalisiertes asymmetrisches Krankheitsbild (244).

2.10.2.2. Humorale Antwort

- Antikörper gegen Antigene von M. leprae und andere Mykobakterien werden bei weniger als 10 % der Patientenseren in der Komplementbindungsreaktion und mit Präzipitationstechniken gefunden (46).
- Autoantikörper werden nicht gebildet (46).

2.10.3. Immunantwort bei lepromatöser Lepra

2.10.3.1. Zelluläre Antwort

- Es gibt keine Tuberkelformation. Histologisch zeigt sich das Leprom: undifferenzierte Makrophagen, die voll beladen sind mit Bakterien und oft durch Ödem zerstört sind, keine umgebenden Lymphozyten (46).
- Der Lepromintest ist negativ (46).
- Bei In-vitro-Versuchen zeigt sich, daß Lymphozyten von LL-Patienten in Gegenwart von M. leprae sich nicht in Lymphoblasten verwandeln, keine Makrophagen aktivieren und auch ihre Migration nicht verhindern. Der Anteil zirkulierender Lymphozyten, die M. leprae binden können, ist bei LL viel geringer als bei TT (46).

- Diese Patienten reagieren, verglichen mit Kontrollgruppen, weit weniger auf bestimmte Antigene, wie Picrylchlorid oder Dinitrochlorbenzol (DNCB) (49, 302). Ein anderer Aspekt der zellvermittelten Immunität, nämlich die Abstoßung von Homotransplantaten, ist ebenfalls betroffen. Sie erfolgt verzögert (301).
- Makrophagen von LL-Patienten können in vitro zur Verdauung von M. leprae angeregt werden. Diese erfolgt, wenn Lymphozyten eines TT-Patienten der Kultur zugefügt werden. Lymphozyten eines LL-Patienten lösen keine Verdauung aus (46).
- Die Krankheit heilt nicht spontan aus.
- Die ungebremste Bakterienvermehrung und hämatogene Aussaat führt zu zahlreichen Läsionen, die eher symmetrisch angeordnet sind (244).

PROST et al. (222) fanden, daß in Gebieten mit Onchozerkiasis, einer Wurmerkrankung, die Zahl der Fälle mit lepromatöser Lepra doppelt so hoch ist wie in Nicht-Endemiegebieten der Onchozerkiasis. Dies führen die Autoren auf die durch Onchozerkiasis gestörte zellvermittelte Immunität zurück.

2.10.3.2. Humorale Antwort

- Es wird ein hoher Antikörpertiter gegenüber Antigenen von M. leprae und anderen Mykobakterien im Serum gefunden (46). BULLOCK et al. (50) fanden erhöhte IgG-, IgA- und IgM-Titer bei LL-Patienten (1). SHEAGREN et al.(264) hingegen fanden nur erhöhte IgG- und IgA-Titer, IgM sei normal. IgD-Titer sind normal, aber IgE ist manchmal höher als in Kontrollgruppen. IgG- und IgM-Antikörper reagieren mit M. leprae, jedoch nicht IgA-Antikörper (1). Auch KANO et al. (141) konnten zirkulierende Immunkomplexe in Sera von LL-Patienten nachweisen.Sie sagen, daß IgG bei Patienten mit Lepra-Reaktionen und IgM bei Pa-

tienten ohne Lepra-Reaktionen vorherrschen. Antikörper bei Lepra scheinen keine schützende Rolle zu spielen (46). Sie können nicht zu den intrazellulär gelegenen Organismen gelangen. Sie spielen nur eine Rolle bei Typ II - Reaktionen.

- Sera von LL-Patienten hindern nicht die Lymphoblastenbildung bei Seren von TT-Patienten (46).
- Bei LL werden Auto-Antikörper produziert, wie zum Beispiel Rheuma-Faktor, Antithyroglobulin, Cryoglobuline, antinukleäre Antikörper und C-reaktives Protein (213, 46). Auch SHWE (278) fand in seiner Studie bei LL-Patienten positive Reaktionen auf Rheumafaktoren, Thyreoglobulin und antinukleäre Faktoren. Diese nicht-organspezifischen Auto-Antikörper haben keine klinische Bedeutung für die Krankheit. Organspezifische Auto-Antikörper wurden nicht gefunden (278).
- Verschiedene Autoren fanden, daß die serologischen Tests für Syphilis, Cardiolipin-Flockungstest und Wassermann-Reaktion, sowie die spezifischeren Tests FTA (Fluoreszenz-Treponemen-Antikörpertest) und TPI (Treponema-pallidum-Immobilisationstest) (Nelson-Mayer) bei Lepra-Patienten weit häufiger falsch positiv ausfallen als bei Gesunden (251, 5, 258, 175, 240). Aber diese Ergebnisse haben keine klinische Bedeutung für die Krankheit (278).
- Der Mechanismus der Immunsuppression bei LL ist noch nicht genau bekannt (22).

2.10.4. Primär neuritische Lepra

Dies ist eine Lepraform, die nur die peripheren Nerven betrifft, ohne Beteiligung der Haut. Es ist noch unklar, wie diese Ausprägung der Krankheit in das allgemeine Spektrum eingeordnet werden kann (189). Es gibt auch wenige immu-

nologische Untersuchungen über diese Form. NATH et al. (189) haben in ihrer Studie, die allerdings nur 16 Patienten umfasst, einen Mangel der durch M. leprae induzierten Lymphozytentransformation festgestellt.

2.10.4. Der Lepromin-Test

Das Lepromin wird aus bakterienhaltigem nodulärem lepromatösen Gewebe oder aus bakterienreichen Lymphknoten gewonnen. Es wird in einer Menge von 0,1 ml intrakutan injiziert (319).

Es werden 2 verschiedene Reaktionen abgelesen. Die Frühreaktion, die sogenannte Fernandezreaktion, erfolgt nach 48 Stunden. Es zeigt sich ein Erythem, dessen Durchmesser abgemessen wird. Es handelt sich dabei um eine allergische Reaktion auf die Proteine des Lepra-Bakteriums. Diese Reaktion ist bei allen Lepraformen positiv, am stärksten positiv jedoch bei der tuberkuloiden Form (319).

Die Mitsudareaktion zeigt sich nach circa 1 Woche mit einer deutlich infiltrierten entzündlichen Papel, die ihre maximale Größe nach 3 bis 4 Wochen erreicht. Die Größe der Papel wird gemessen und in + Reaktion (3-5 mm), ++ Reaktion (über 5 mm) oder +++ Reaktion (mit Ulzeration) eingeteilt (319). Die Mitsuda-Reaktion wird durch das gesamte Lepra-Bakterium ausgelöst. Sie ist ein Gradmesser der Widerstandskraft eines Patienten. Sie ist stark positiv bei TT, negativ oder schwach positiv bei BL und fast immer negativ bei LL. Ein negatives Ergebnis bei einem Patienten mit Lepra zeigt eine geringe Resistenz gegenüber der Krankheit an (319).

2.11. Experimentelle Lepra

Bis heute ist es noch nicht gelungen, den Erreger der Lepra auf einem künstlichen Nährmedium zu züchten (44, 268). Die Untersuchung neuer Medikamente und die Prüfung der Resistenz kann nur im Mäusepfotenversuch erfolgen (265, 322, 207). Nach Injektion in die Mäusepfote vermehren sich die injizierten Bakterien zunächst lokal und sind dann nach 15 Monaten auch im Perineurium und in den Schwann-Zellen zu finden (26, 312).

Ein neueres Versuchstier, in dem sich M. leprae vermehrt, ist das neunbändige Gürteltier (Dasypus novemcinctus Linn) (291). Das aus den Lepromen infizierter Gürteltiere gewonnene Lepromin scheint wie humanes Lepromin zu wirken, so daß die WHO für die Zukunft den Gebrauch dieser Präparationen vorschlägt (322, 181).

Zur Untersuchung und Erforschung der leprösen Neuritis am Tier werden ebenfalls Nervenbiopsien der infizierten Gürteltiere oder Mäuse verwendet (17, 276).

Weitere Versuche der experimentellen Infektion wurden mit dem europäischen Igel, der neonatal thymektomierten Lewis-Ratte und der athymischen nackten Maus gemacht (24, 148).

3. NEUROLOGISCHE ERSCHEINUNGEN

3.1. Pathogenese der Leprapolyneuritis

Polyneuropathien sind Erkrankungen der peripheren Neurone und ihrer Hüllsysteme (248). Unter den Hüllsystemen sind dabei die Schwannschen Zellen und die von ihnen gebildeten Markscheiden zu verstehen, sowie das Nervenbindegewebe, nämlich Epineurium, Perineurium und Endoneurium, einschließlich der darin enthaltenen Gefäße.

Entzündliche Polyneuropathien werden als Polyneuritiden bezeichnet. Nach KRÜCKE (154) sind Polyneuritiden durch das selbständige, also primäre Auftreten des entzündlichen Symptomenkomplexes im peripheren Nervensystem charakterisiert. Hierzu gehören seröses Exsudat, zellige Infiltrationen mit segmentkernigen Leukozyten, Lymphozyten, Mastzellen und Makrophagen sowie die Proliferation von Schwann-Zellen und Zellen des Nervenbindegewebes (248).

Nach dem pathologisch anatomischen Befund handelt es sich bei der leprösen Neuritis um die einzige durch einen bakteriellen Erreger bedingte Polyneuritis.

3.1.1. Pathogenese der Nervenläsionen bei lepröser Polyneuritis

Allgemein gilt, wenn ein peripherer Nerv erkrankt oder verletzt wird, können zwei Arten von pathologischer Reaktion erfolgen:
Bei einer axonalen Degeneration stirbt das Axon zuerst

und die Myelinscheide zerfällt anschließend. Dieser degenerative Prozess erfolgt nach Durchtrennung des oder Druck auf den Nerven oder bei Krankheiten, die in den Stoffwechsel der Nervenzelle eingreifen.
Bei einer segmentalen Entmarkung ist die Myelinscheide betroffen, aber das Axon degeneriert nur in geringem Maße. Diese Schädigung tritt auf, wenn die Schwannsche Zelle erkrankt (176).

Mycobacterium leprae ist das einzige Bakterium, das eine Prädilektion für das Nervengewebe zeigt (46, 126). Dieser Erreger und einige Viren sind die einzigen Pathogene, die in Nerven eindringen können (211). RIDLEY (234) stellte 1977 fest, daß die Affinität des Erregers zum Nervengewebe bis jetzt ungeklärt ist.

PEARSON und ROSS (211) diskutieren 3 mögliche Arten, wie die Bakterien in die peripheren Nerven gelangen könnten:
1. Mittels Phagozytose durch Schwann Zellen in den äußeren Schichten der Dermis. Diese Zellen haben phagozytotische Fähigkeiten. Wenn die Bakterien von den Schwann-Zellen aufgenommen wurden, könnten sie entlang des Nerven von Schwann-Zelle zu Schwann-Zelle oder möglicherweise innerhalb des Axons wandern. Sie verwerfen diese Hypothese, da die Leprabakterien nur in seltenen Fällen frei in der Dermis liegen (nur bei TT und Borderline Lepra liegen Bakterien in der weitgehend avaskulären subepidermalen Zone). Ferner sind histologisch die Nerven der mittleren und tieferen Dermis häufig mehr betroffen als die terminalen Nervenfasern. Außerdem sind selten Bakterien in Axonen anzutreffen (25).
2. Mittels Penetration durch das Perineurium.
Hierzu geben PEARSON und ROSS (211) jedoch an, daß sich

bereits Erreger im Nerven befinden, wenn Entzündungszellen hindurchtreten. Das Perineurium sei eine starke Barriere.

3. Über die Blutgefäße.
Dies nennen sie die wahrscheinlichste Hypothese, da verschiedene Forscher erkannt haben, daß die Lepra eine systemische Erkrankung ist (144). KARAT und Mitarbeiter (144) fanden bei 21 % der Patienten mit TT und 62 % der Patienten mit LL lepromatöse Granulome in der Leber. Bei BT, BB und BL fanden sie zwischen diesen beiden Werten liegende Prozentzahlen. Außerdem findet man bei Patienten mit unbehandelter lepromatöser Lepra üblicherweise eine Bakteriämie (79). DRUTZ et al. (79) geben in ihrer Arbeit an, daß ständig säurefeste Stäbchen in einer Konzentration von 10^5 pro Milliliter Blut vorhanden sind, die im peripheren Blut als M. leprae identifiziert werden konnten. Für die Hypothese von PEARSON und ROSS (211) spricht auch, daß die Bakterien zu Beginn der Nervenläsionen nahe den endoneuralen Blutgefäßen liegen.

Der Mechanismus, wie die Bakterien transportiert werden, ist immer noch unbekannt (211).

In den Anfangsstadien der Infektion vermehrt sich das Bakterium in den Schwann-Zellen (211). Diese sind jedoch noch nicht in ihrer Funktion beeinträchtigt. Nach einer Weile werden die Schwann-Zellen möglicherweise zerstört, sei es mechanisch durch die Masse der Bakterien oder weil diese mit dem Zellstoffwechsel interferieren. Die Bakterien werden frei und vielleicht von benachbarten Schwann-Zellen oder intraneuralen Histiozyten aufgenom-

men. Diese könnten sie über die endoneuralen Blutgefäße entlang des Nerven transportieren (211).

Auch WILCOCKS und MANSON-BAHR (319) geben an, daß die Erreger den Nerv herdförmig in der Nähe der Blutgefäße zerstören, in denen sie zum Nerven gelangen. Sie verbreiten sich zentripetal entlang der kutanen Nervenendigungen, vermehren sich und brechen in das Endoneurium ein, wo sie von Histiozyten phagozytiert werden. Eine Biopsie in diesem Stadium zeigt Herde von entzündlichem zellulärem Exsudat. Das Exsudat besteht aus Lymphozyten, Histiozyten und anderen Zellen. Diese indeterminierte Form kann für einige Monate andauern, kann sich zurückbilden oder kann sich zu einer der fünf anderen Formen weiterentwickeln (319).

In Lepromin-negativen Personen wandeln sich die Histiozyten allmählich in Leprazellen um (319). Leprazellen sind veränderte Histiozyten, die riesenzellartige Form angenommen haben und deren Protoplasma schaumig umgewandelt wurde. Es kommt zu einer lipoiden und vakuolären Degeneration (231). Diese Leprazellen machen einen wesentlichen Bestandteil der Infiltrate aus (231).In den Leprazellen befinden sich massenhaft Bakterien. Diese Zellen sind nicht in der Lage, die phagozytierten Bakterien zu zerstören (319). Es entwickelt sich eine lepromatöse Lepra.

In Lepromin-positiven Personen wandeln sich die Histiozyten nach Phagozytose in Epitheloid-Zellen um und zerstören die Bakterien (319). In diesem Falle entsteht eine tuberkuloide Lepra, deren Infiltrate im Gegensatz zur lepromatösen Lepra arm an Bakterien sind. Auch die

für die LL-Form typischen Leprazellen fehlen (319). Diese Ausführungen zeigen, daß es von der Immunantwort eines Individuums anhängt, welche Form der Lepra entsteht (319).

RIDLEY (234) erwähnt, daß die Läsion, die sich in einem Nerven entwickelt, ein Mikrokosmos dessen ist, was später in der Haut entsteht. Wenn ein Bakterium die Peripherie eines Nervenbündels erreicht, kann eine Invasion des Endoneuriums folgen. Dies scheint eine immunologisch geschützte Stelle zu sein. Im Verlauf der Krankheit kann das ganze Endoneurium von Granulomen mit oder ohne Bakterien ausgefüllt werden. Wenn jedoch die perineurale Barriere durchbrochen ist, können sich Bakterien in die Dermis einnisten. Dies ist ein weiterer Schritt in der Krankheitsausbreitung. Er erfolgt, nachdem die Bakterien vaskulär von Nerv zu Nerv gewandert sind (234).

3.1.2. Der Prozess der Nervenzerstörung bei den verschiedenen Lepraformen

3.1.2.1. Tuberkuloide Lepra

Bei TT sind die Bakterien höher in den Nerven konzentriert, als in anderen Körpergeweben (211). PEARSON und ROSS (211) vermuten, daß sich die Bakterien bei dieser Form im wesentlichen intraneural ausbreiten. Auch DASTUR (73) sagt, daß bei TT das Axon infiltriert ist und durch ein tuberkuloides Exsudat aufgelöst wird. Dieses kann das Parenchym völlig zerstören und zu einer fibrösen Vernarbung führen (73). JOB (132) gibt ebenfalls an, daß das Parenchym bei seinen untersuchten Patienten mit TT bei-

nahe völlig zerstört war. Außer gelegentlichen Schwann-Zellen oder perineuralen Zellen konnten keine Nervenelemente identifiziert werden. Die axonale Degeneration scheint bei TT stets zu erfolgen (73).

3.1.2.2. Lepromatöse Lepra

DASTUR (73) bezeichnet LL als eine klassische Erkrankung der Schwannschen Zellen. Die profuse Infektion der Schwann-Zelle führt zu einer "metabolischen" Zerstörung des Myelins mit nachfolgender langsamer Degeneration und Fibrose des Axons. Auch JOB (132) fand 1975, daß Schwann-Zellen von Bakterien besiedelt sind. Er sagt, die Zelle gewinnt phagozytotische Fähigkeiten und nimmt aktiv den Erreger auf.

3.1.2.3. Dimorphe Lepra

Auch hier ist die Schwann-Zelle zuerst infiziert (96). Das Myelin wird zerstört, wohingegen die Axone in frühen Läsionen noch relativ intakt sind. Damit versuchen FINLAYSON et al. (96) ältere Autoren zu widerlegen, die von einer initialen axonalen und sekundären Schwann-Zell-Zerstörung ausgegangen sind. Das Axon wird allmählich zerstört und fibrosiert, bis der Nerv durch Kollagen ersetzt ist und eine Regeneration dadurch unmöglich wird (96).

3.2. Ursache der Verstümmelungen bei Lepra

Nur ein geringer Teil der für Lepra als charakteristisch angesehenen Verstümmelungen ist auf die direkte Nervenschädigung oder die Infiltration des Gewebes durch M.

lepra zurückzuführen. Sehr viele Deformitäten basieren auf den sekundären Komplikationen, die aus den Nervenschäden resultieren. Laut WHO leiden 25 % der Leprakranken unter einer Deformität, 10 % benötigen eine chirurgische Therapie (12).

3.2.1. Primäre Nervenschädigungen

3.2.1.1. Störungen der sensiblen Nervenfunktion

Die aus dem Befall der sensiblen Nerven resultierende Anästhesie ist die schwerwiegendste Komplikation bei Lepra. Sie ist bei weitem die wichtigste Ursache der Verstümmelungen, da sie am meisten zu Sekundärkomplikationen prädisponiert. Die Unfähigkeit, Schmerz wahrzunehmen, führt zur Vernachlässigung von Traumata und Infektionen (46).

3.2.1.2. Störungen der autonomen Nervenfunktion

Infolge des Verlustes der Schweißsekretion wird die Haut trocken, unbeweglich und brüchig. Es entstehen leicht Fissuren, die in einen Zyklus von Ulzerationen und Vernarbungen münden. Sehr bedeutend ist dieser Prozeß am Fußsohlenrand, wo jeder Schritt den Heilungsvorgang einer Fissur stört (46).

3.2.1.3. Störung der motorischen Nervenfunktion

Zunächst wird die Muskelkraft schwächer, der Muskel wird atrophisch und schließlich gelähmt (73). Hinzukommt, daß der geschwollene Nerv in den bekannten Engpässen, also im Karpaltunnel, im Sulcus nervi ulnaris und im Tarsaltunnel eine zusätzliche Kompression erleidet (186, 199, 285). Die Lähmungen bewirken ein muskuläres Ungleichgewicht und führen so zu Gelenkfehlstel-

lungen, die ihrerseits wieder in eine Fehlbelastung von Armen und Beinen münden.

3.2.2. Sekundäre Komplikationen aufgrund der Nervenschäden

3.2.2.1. Verletzungen

BRYCESON und PFALTZGRAFF (46) stellen fest, daß wohl 9 von 10 Verletzungen an anästhetischen Gliedern aus einem Fehlgebrauch resultieren. Der Patient spürt die Verletzung nicht, vernachlässigt sie, und beschwört dadurch weitere Komplikationen herauf.

Die üblichen Verletzungen sind (46):

1. Hämatome durch Überbeanspruchung, zum Beispiel der anästhetischen Hand
2. Drucknekrosen, zum Beispiel in engen Schuhen oder durch exzessiven Druck beim Ergreifen von Gegenständen
3. Schnitte und Stiche, zum Beispiel durch Dornen bei Landarbeitern
4. Verbrennungen
5. Blasenbildung, zum Beispiel an den Füßen, und
6. Dislokation von Gelenken.

3.2.2.2. Ulzerationen

Alle diese Verletzungen können zu Ulzerationen führen. An der Fußsohle beispielsweise entwickelt sich Kallus über stark belasteten Gebieten. Ein Hämatom an der Basis des Kallus ist die Ursache des neuropathischen Ulcus, das als Malum perforans bezeichnet wird. Plantarulzeration ist möglicherweise die häufigste Sekundärkomplikation bei Lepra. Der häufigste Sitz dieser Ulzera ist über den Metatarsalköpfchen, die Basis des 5. Metatarsale, die Basis der proximalen Phalangen und der Calcaneus. Sekundärinfek-

tionen und Narbenbildung des Ulcus begünstigen weiter die Verstümmelungen (41, 123, 46, 244).

3.2.2.3. Narbenbildung
An den ulzerierten Arealen entsteht Narbengewebe, das leichter verletzbar ist als gesundes Gewebe. Die Narben können durch leichte Verletzungen oder sogar spontan erneut aufbrechen (46).

3.2.2.4. Sekundärinfektion
Diese Verletzungen werden häufig infiziert. Aufgrund der bestehenden Anästhesie wird die Infektion manchmal erst bemerkt, wenn systemische Symptome auftreten. Es können eine Cellulitis, Lymphangitis, Tenosynovitis und Osteomyelitis entstehen, die die Funktion der Hand oder des Beines weiter verschlechtern (244, 46).

3.2.3. Invasion von Geweben durch M. lepra

3.2.3.1. Knochen
Die charakteristischen Knochenzerstörungen bei Lepra betreffen den Gesichtsschädel und die kleinen Hand- und Fußknochen. Sie können zum Verlust der Finger, Zehen und des Nasenskeletts führen (46, 92). PATERSON (206) untersuchte 116 Patienten radiologisch auf Knochenveränderungen. Er führte die Knochenschäden hauptsächlich auf 3 Ursachen zurück:
1. Auf die vorerwähnten Sekundärinfektionen der anästhetischen Glieder. Dies war bei 91 % der untersuchten Patienten festzustellen.
2. Auf osteoporotische Veränderungen, die hauptsächlich

auf Fehlgebrauch und Immobilisation zurückzuführen sind. Diese waren jedoch nur bei 36 % der Patienten festzustellen.
3. Spezifische Knochenveränderungen treten auch durch lepromatöse Granulome auf. Diese Granulome entstehen nach direkter Infiltration des Knochen durch Mycobacterium leprae. Bei 41 % der Patienten fand sich diese Art des Knochenbefalls.

ENNA (89) stellte 1979 bei radiologischen Untersuchungen fest, daß die Knochenresorption sowohl konzentrisch (das heißt in der Dicke), als auch longitudinal (in der Länge) und gemischt erfolgt.

Über die Häufigkeit der Knochenveränderungen machen auch JOHNSON et al. (135) nähere Angaben. Bei ihrer randomisierten Gruppe von 58 Leprapatienten aus einem Kollektiv von 3.000 zeigten 48 % eine subartikuläre Osteoporose der kleinen Fußknochen, obwohl ein Teil der Patienten nie Plantarulcera hatte.

3.2.3.2. Muskeln
Auch die Muskeln können direkt von Leprabakterien infiltriert werden, insbesondere bei LL. Diese Infiltration kann zu einer begleitenden Myositis führen (173, 248).

3.3. Klinische Symptomatik der Leprapolyneuritis

3.3.1. Art des Nervenbefalls

Das klinische Verteilungsmuster bei einer Polyneuropathie entspricht entweder einem asymmetrischen, umschriebenen

Polyneuropathie-Syndrom, einem symmetrischen Polyneuropathiesyndrom oder einem Syndrom vom Multiplex-Typ (248).

Die Polyneuropathie-Syndrome sind durch Ausfallserscheinungen von Seiten des peripheren Nervensystems gekennzeichnet, die sich im allgemeinen nicht dem Verteilungsgebiet einzelner oder mehrerer Wurzeln, Plexus oder Nerven zuordnen lassen. Die Symptome zeigen sich vielmehr an bestimmten Körperarealen in symmetrischer oder asymmetrischer Form (248).

Unter Mononeuritis multiplex versteht man den Befall einzelner oder vieler peripherer Nerven zum gleichen Zeitpunkt oder zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf (238). Auf dieses klinische Erscheinungsbild bei lepromatöser Lepra wurde vor allem von ROSENBERG und LOVELACE (238) hingewiesen. SABIN und SWIFT (244) sagen ebenfalls, wenn man nur das Lähmungsmuster berücksichtigt, sei dieser Ausdruck korrekt. DASTUR (72) untersuchte 69 Leprapatienten mit Nervenbefall. Er fand in der Anamnese zuerst Befall eines Nervens, dann Befall des zweiten oder mehrerer Nerven in einer unvorhersagbaren Reihenfolge. Die Zweitmanifestation erfolgte nach 6 Monaten bis zu 2 Jahren. DASTUR (74) bezeichnet Lepra deshalb auch als echte Mononeuritis multiplex.

3.3.2. Bedeutung des Syndroms der oberflächlichen Neuropathie

Das Kardinalsymptom der Lepra ist der Sensibilitätsverlust (244). Sehr viele Patienten leiden unter Sen-

sibilitätsstörungen, bevor andere Symptome der Krankheit auftreten. Nicht immer gehen Parästhesien dem Sensibilitätsverlust voraus. Manche Patienten jedoch berichten von Pruritus und einem brennenden Gefühl an der später anästhetischen Stelle (244). Von 205 in das United States Public Health Service Hospital in Carville eingewiesenen Leprapatienten war bei 50 % das führende Symptom die Anästhesie oder Parästhesie. Wenn man die Patienten hinzufügt, die über Schmerzen, Druckempfindlichkeit, Pruritus, Muskelschwäche und Brennen der Haut klagten, hatten 69,3 % Anfangssymptome, die auf den Befall der Hautnerven und des peripheren Nervensystems zurückzuführen waren (45). SABIN und SWIFT (244) führen an, daß bei allen Arten von Lepra den Lähmungen Sensibilitätsstörungen vorausgehen.

COCHRANE (66) schreibt, daß zuerst die Warm-Kalt-Diskrimination, dann das Berührungs- und Schmerzempfinden und schließlich der Drucksinn ausfällt. DASTUR (71) hingegen spricht davon, daß die Modalitäten Wärme und Schmerz zuerst und schließlich das Berührungsempfinden ausfallen. SABIN und SWIFT (244) erklären diese Divergenz dadurch, daß die Autoren unterschiedlich desensibilisierte Hautareale untersuchten. Im einen Fall tritt die Insensibilität aufgrund von zerstörten Hautnerven, im anderen Falle aufgrund von infizierten Nervenstämmen auf. Sie schreiben, daß der Sensibilitätsverlust häufiger durch den Ausfall der intrakutanen Nerven bedingt sei. Zum frühen Krankheitszeitpunkt sei besonders das Schmerz- und Temperaturempfinden herabgesetzt. Lage- und Vibrationsempfinden seien gänzlich normal, außer bei Fällen, wo mehrere Hauptnervenstränge einer Extremität betroffen sind (244). BODECHTEL (27) erklärt die dissoziierten Empfindungsstörungen anatomisch durch den Verlust der marklosen Nervenfasern.

Die Sehnenreflexe sind erhalten oder herabgesetzt, wenn der Nervenstamm befallen ist (74). BRODY et al. (39) jedoch haben in New Caledonien Leprapatienten mit Hyperreflexie beobachtet. Auch DESMOULINS und ZELDINE (75) haben ebenfalls spastische Paraplegien bei 12 melanesischen Leprapatienten beschrieben.

3.3.3. Charakteristika der Nervenschäden bei den verschiedenen Lepraformen

3.3.3.1. Indeterminierte Lepra

Die Sensibilität kann innerhalb des betroffenen Hautareals leicht herabgesetzt sein (61). HENTSCHEL (123) gibt an, daß alle Empfindungsqualitäten betroffen sein können, ebenso wie die Schweißsekretion und Piloarektion. Nervenverdickungen treten nach SCHEID (248) nicht auf. FURNESS und RANNEY (104) fanden in ihrem untersuchten Kollektiv verdickte Nerven, jedoch nur selten. Die Verdickung war diskret, sie war gerade wahrnehmbar bei Palpation und war von harter, mittlerer oder weicher Konsistenz.

3.3.3.2. Tuberkuloide Lepra

Die Proliferation und Verbreitung der Bakterien im Körper ist begrenzt (244). Dadurch kommt es nur zu einer gut begrenzten asymmetrischen Ausbreitung der Krankheit. Oft sind nur wenige Hautläsionen vorhanden, in denen die kutanen und subkutanen Nerven infiltriert oder völlig zerstört sind. Die Hautläsion und der Sensibilitätsverlust entwickeln sich gleichzeitig. Deshalb ist der Sensibilitätsverlust schon vorhanden, wenn der Patient in die Klinik kommt. Der Nervenschaden scheint durch eine überschießende Gewebeantwort auf die Gegen-

wart von nur wenigen Bakterien bedingt und nicht durch eine massive Bakterienproliferation hervorgerufen zu sein. Der Sensibilitätsverlust ist scharf begrenzt und erstreckt sich nur auf die Hautläsion. Anhidrose ist ein konstantes Merkmal der tuberkuloiden Läsion. Größere Nerven, die unter einer derartigen Hautläsion verlaufen, können ebenfalls betroffen sein (244). Wenn die Erreger per continuitatem dorthin gelangen, entwickeln sich dort Granulome, die eine druckempfindliche Auftreibung des Nerven nach sich ziehen (248). Dadurch entstehen weitere umschriebene sensible, vegetative oder motorische Ausfälle (248).

Von den gemischten Nerven sind am häufigsten der N. ulnaris, der N. medianus, der N. peronaeus und der N. facialis betroffen. Subkutane sensible Nerven, im besonderen diejenigen nahe der tuberkuloiden Hautläsion sind üblicherweise auch verdickt und palpabel. Bei den sensiblen Nerven sind der N. cutaneus antebrachii lateralis, die Nn. digitales dorsales, der N. suralis und der N. auricularis posterior (244) oder nach anderen Autoren (74, 170) der N. auricularis magnus betroffen. Normalerweise sei der N. auricularis magnus nicht zu tasten und deshalb sei die Verdickung dieses Nerven als Hinweis auf eine Lepra zu betrachten (170). Nach LYNCH (170) kann jedoch dieser Nerv auch bei Gesunden getastet werden, wie er bei 63 % seiner untersuchten jungen Männern feststellte.

Klinisch entsteht das Bild einer Mononeuritis multiplex (248). Jede Region der Haut und die darunter verlaufenden größeren Nerven können befallen sein, abgesehen von der Axilla, der Inguinal- und Perineal-Region (61). Das

Zentralnervensystem wird bei keiner Form der Lepra befallen (123).

3.3.3.3. Borderline tuberkuloide Lepra
Diese Patienten haben ebenfalls asymmetrische, anästhetische Hautläsionen, die jedoch größer sind als bei TT. Die Anästhesie ist in allen Läsionen vorhanden, sie bleibt ebenfalls auf die Maculae begrenzt. Die oberflächlich nahe der Hautläsionen gelegenen motorischen Nerven können befallen sein. Es sind die gleichen Nerven wie bei der tuberkuloiden Lepra betroffen, jedoch sind atypische Nervenmanifestationen möglich. Die resultierenden Lähmungen sind üblicherweise asymmetrisch (244).

3.3.3.4. Borderline (dimorphe) Lepra
Die dimorphe Form stellt ein Mischbild der beiden polaren Formen der Lepra dar. So können die einzelnen Herde makroskopisch und mikroskopisch alle Übergänge zwischen den beiden Formen zeigen (248). Aufgrund ihrer immunologischen Instabilität neigt diese Form zu Lepra-Reaktionen (siehe Kapitel 4) und kann dadurch die ausgedehntesten Nervenschäden im Spektrum der Krankheit hervorbringen (46, 248). Die Hautläsionen bei BB sind insensibel, aber die Grenze der Gefühlsstörung stimmt nicht immer mit der Grenze des Hautschadens überein. Ein großer Teil der Körperoberfläche kann anästhetisch sein. Die Läsionen richten sich wenig nach Temperaturgradienten (siehe Kapitel 3.3.3.6.), jedoch sind die wärmsten Körperteile ausgespart. Die Sensibilitätsstörungen und die möglichen Lähmungen sind deutlich asymmetrisch. Die Verteilung der anästhetischen Maculae läßt auf einen Schaden der Hautnerven schließen, da sich deren Begrenzung nicht nach der Verbreitungsgebiet der peripheren Nerven oder Nervenwurzeln richtet (244).

3.3.3.5. Borderline lepromatöse Lepra
Die Anästhesie bei dieser Form reicht über die Begrenzung der zahlreichen Hautläsionen hinaus (244). Sie ist jedoch weniger ausgeprägt als bei TT oder BT (61). Die Krankheit zeigt eine Tendenz zur Symmetrie. Hier treten auch erstmals Sensibilitätsstörungen auf, die eine Beziehung zur Körpertemperatur haben (244). Die Nerven in der Nähe der Hautläsionen können deutlich verdickt sein (61).

3.3.3.6. Lepromatöse Lepra
Bei der LL erfolgt eine ungehemmte Vermehrung und hämatogene Aussaat der Bakterien. Die klinischen Erscheinungen entstehen hier durch eine Infiltration der kälteren Körpergewebe und nicht aufgrund einer immensen Immunantwort auf einige wenige Bakterien, wie bei TT (244). BRAND (33) bemerkte 1959, daß die bei der Lepra betroffenen Gewebe (Haut, Nerven, Nasenschleimhaut) alle einige Grade unter Körperkerntemperatur lagen. 1965 fand SHEPARD (266), daß sich M. leprae in Mäusepfoten am besten bei 27 - 30 Grad Celsius vermehrt. Bei höheren (36 Grad) oder niedrigeren Temperaturen (25 Grad) erfolgt die Vermehrung wesentlich langsamer. Weitere Untersuchungen zeigten, daß die Bakteriendichte bei LL-Patienten in kühleren Körperarealen höher ist (120). Kleinere Temperaturunterschiede von 1 Grad haben bereits Einfluß auf die Neuropathie (242). Der Sensibilitätsverlust bei LL (hier untersucht an der oberen Extremität) folgt nicht dem Verlauf der subkutanen sensiblen Nerven, nicht dem der gemischten Nervenstämme und nicht dem der sensiblen Wurzeln (242). Wegen der hämatogenen Aussaat und Prädilektion für kühleres Körpergewebe entstehen distale symmetrische nervale Defizite (244). Dabei sind die Sensibilitätsverluste nicht an die Hautläsionen gebunden.

Hautläsionen sind jedoch dort am zahlreichsten, wo der Sensibilitätsverlust am größten ist. Palpabel verdickte Nerven können noch eine ungestörte Funktion aufweisen (244). Der Funktionsausfall des Nerven bei LL erfolgt später als bei TT, er kann jedoch dann sehr ausgedehnt sein (243).

Der Sensibilitätsverlust tritt zuerst an den Ohrmuscheln, am Handrücken, an der dorsomedialen Fläche der Unterarme, am Fußrücken und an den Außenseiten der Beine auf. Daraufhin folgen Nase, Wangen, Brust, Abdomen und Gesäß. In diesem Stadium erfolgen die ersten Lähmungen. Es sind gemischte Nerven betroffen, die nahe der Körperoberfläche verlaufen. Wenn diese Nerven aufgrund der Proliferation der Bakterien verdickt sind, können Traumata oder Kompression zur Lähmung beitragen. Die Kompression in engen Kanälen, wie dem Sulci n. ulnaris, dem Karpal- und dem Tarsaltunnel, ist jedoch nicht die Hauptursache der Lähmung. Es werden auch Nerven gelähmt, die kaum einem Trauma und keiner Kompression ausgesetzt sind, wie der N. facialis (244).

Die Lokalisation dieser Nervenausfälle und deren Folgeerscheinungen werde ich im nächsten Kapitel genau beschreiben.

3.3.4. Prädilektion von M. leprae für bestimmte Nerven und daraus resultierende neurologische Ausfälle

Zunächst werden bei LL die distalen Anteile des N.ulnaris und der N. peronaeus profundus befallen. Kleine Trigeminus- und Fazialisäste werden mit einbezogen. Später zeigen auch der N. medianus in seinem distalen Abschnitt

und der N. peronäeus superficialis, seltener der distale N. radialis und der N. tibialis Ausfallserscheinungen (248). Die Nerven sind verdickt und druckempfindlich.

3.3.4.1. Obere Extremität
Die drei Nervenstämme der oberen Extremität sind bei Lepra in unterschiedlichem Ausmaß befallen. Auch bei weit fortgeschrittener Lepra jedoch bleibt die Sensibilität der Ellenbeuge und der Axilla erhalten.

3.3.4.1.1. N. ulnaris
Der N. ulnaris ist am häufigsten über eine Strecke von 10 - 15 cm proximal des Ellenbogengelenks verdickt zu tasten. Eine weitere Lokalisation der Verdickung ist 2 - 4 cm proximal des Retinakulum flexorum (244).

STINGL (289) untersuchte im Jahre 1970 135 Leprapatienten im Hinblick auf Nervenstörungen an der Hand. Dabei fand er bei 361 Nerven an 200 oberen Extremitäten Zeichen einer Neuritis. Davon entfielen 50,9 %, d. h. 184 Fälle auf den Nervus ulnaris.
Aus einer Graphik in seiner Arbeit geht hervor, daß
bei circa 27 % der Fälle isoliert der N. ulnaris,
bei circa 49 % der N. ulnaris und der N. medianus,
bei circa 13 % der N.ulnaris, N.medianus und N.radialis
und bei circa 6 % der N. ulnaris und der N. radialis zusammen betroffen waren. Das bedeutet, daß bei 68 % der N. ulnaris in Kombination mit anderen Nerven befallen war.

Von den entzündeten N. ulnares hatten 6 % keine Störungen, 10,4 % nur motorische, 20,6 % nur sensible und 63,0 % gemischte Störungen. Die motorische Funktion des M. flexor carpi ulnaris war in circa 28 %, des M. flexor digitorum

profundus in circa 29 %, des M. abductor digiti minimi in 100 %, des M. interosseus dorsalis 1 in circa 60 %, des M. lumbricalis 3 in 100 % und des M. lumbricalis 4 in circa 95 % eingeschränkt (289).

Die motorische Störung mündet in eine Atrophie der betroffenen Muskeln. Der kleine Finger ist leicht abduziert und kann nicht opponiert werden, der Hypothenar flacht ab und die Spatia interossea sinken ein.

Der Ringfinger und der kleine Finger sind in den proximalen Fingergelenken gebeugt und in den metacarpophalangealen Gelenken gestreckt. Dies wird als ulnare oder minimale Krallenhand bezeichnet. Wenn der N. ulnaris weiter geschädigt wird, sind die tiefen Beuger des kleinen und Ringfinges betroffen (46).

SRINIVASAN (284) fertigte 1979 eine Studie über 221 Krallenfinger bei 51 Leprapatienten. Der Grad der Deformität wurde vor allem vom Ausmaß der Lähmung der kleinen Handmuskeln (Mm. interossei und Mm. lumbricales) bestimmt. Die Dauer der Lähmung hatte einen geringen Einfluß.

Das Hauptproblem bei der Krallenhand ist die Unfähigkeit, das Endglied des Fingers zu strecken, so daß größere Gegenstände nicht mehr umfaßt werden können (46, 284).Beim Tragen von kleineren Gegenständen werden vor allem die nach innen gebeugten Endglieder und somit die Fingerspitzen belastet. Es kommt dadurch zu den oben erwähnten Drucknekrosen und Folgeschäden, bis hin zur Knochenresorption.

Von den 184 Ulnarisfällen bei STINGL (289) wiesen 154 eine Sensibilitätsstörung auf, und zwar 136 Fälle im Bereich des ramus dorsalis manus und 122 im Bereich des ramus superficialis. Dabei waren bei 76 bzw. 75 % der Nervenäste alle Sinnesqualitäten, bei 14,0 bzw. 17,2 % die Zweipunktdiskrimination und bei 3,6 bzw. 2,4 % die Lokalisationsfähigkeit einer berührten Hautstelle gestört. Die Temperatur-, Berührungs- und Schmerzempfindung und die Schweißsekretion waren in unterschiedlicher Kombination bei 1 bis 4 % der Fälle gestört. Dabei waren die Temperatur- und Schweißsekretion nicht immer komplett gestört.

3.3.4.1.2. Nervus medianus

Der Nervus medianus kann an zwei Stellen befallen sein.

1. Untere Medianuslähmung

Der N. medianus ist in einem Segment von 5 - 7 cm proximal des Karpaltunnels befallen und verdickt (244). Sensible und autonome Störungen findet man über der radialen Hälfte der Handinnenfläche. Es resultiert eine Schwäche oder Lähmung der Thenarmuskeln (M. opponens pollicis, M. abductor policis brevis, M. flexor pollicis brevis) und die Mm. lumbricales 1 - 3. Der Daumen kann nicht abduziert oder opponiert werden, die Flexion ist jedoch intakt. Der Thenar atrophiert. Der Daumen, der Zeige- und der Mittelfinger sind im proximalen interphalangealen Gelenk gebeugt und im metacarpophalangealen Gelenk überstreckt. In Verbindung mit der Ulnarislähmung führt dies zur kompletten Krallenhand (46).

2. Hohe Medianuslähmung

Die Läsion liegt oberhalb der Ellenbeuge. Diese Lokalisation ist sehr selten. Der Sensibilitätsverlust nimmt dadurch nicht zu, aber die Beugung des Zeige- und Mittel-

fingers, und die Beugung und Opposition des Daumens fallen aus (Schwurhand). Möglicherweise wird auch die Beugung und Pronation im Handgelenk geschwächt (46).

Insgesamt ist der N. medianus weniger häufig befallen, als der N. ulnaris. In der oben erwähnten Arbeit von STINGL (289) waren von 361 entzündeten Nerven der oberen Extremität in 138 Fällen, das heißt bei 38,2 % der N. medianus befallen. Davon waren in circa 9 % der Extremitäten der N. radialis allein, in circa 49 % der N. medianus und N. ulnaris, in circa 13 % der N. medianus, N. radialis und der N. ulnaris und in circa 6 % der N. medianus zusammen mit dem N. radialis betroffen. Eine Untersuchung der Nn. mediani auf ihre Ausfälle ergab folgendes Bild: 10,9 % der entzündeten Nn. mediani hatten keine, 42 % nur motorische, 12,3 % nur sensible und 34,8 % gemischte Ausfälle. Bei den vom N. medianus innervierten Muskeln war in circa 13 % der M. flexor carpi radialis, in circa 29 % der M. flexor digitorum superficialis, in circa 25 % der M. flexor digitorum profundus, in circa 88 % der M. abductor pollicis brevis, in circa 61 % der M. opponens pollicis, in circa 58 % der M. lumbricalis 1 und in circa 57 % der M. lumbricalis 2 betroffen.

Die einzelnen Sinnesqualitäten waren in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigt. In 27,8 % der Medianusfälle mit Sensibilitätsstörungen war die Zweipunktdiskrimination gestört, bei 1,5 % die Lokalisationsfähigkeit einer berührten Hautstelle, bei 7,5 % die Schweißsekretion, bei 18 % die Zweipunkt-Unterscheidung, Temperaturunterscheidung und Lokalisationsfähigkeit gemein-

sam, bei 12 % die Berührungs- und Schmerzempfindlichkeit und bei 33 % alle geprüften Sinnesqualitäten. Dabei waren wieder die Temperatur- und Schweißfunktion nicht immer komplett gestört.

3.3.4.1.3. Nervus radialis
Gelegentlich kann ein 4 - 6 cm großes Nervensegment, das unter dem M. triceps hervortritt und proximal des Ellenbogens liegt, befallen und verdickt sein. Somit sind die Funktion des M. triceps, M. brachioradialis und M. anconeus ungestört, während die Extensoren der Hand und der Finger eine Atrophie und Schwäche entwickeln (244). Es kann zur sogenannten Fallhand kommen (46).

Allgemein gilt, je weiter distal sich dem Nerven motorische Fasern zugesellen, desto eher entstehen auch motorische Lähmungen (186). Der motorische Anteil des N. radialis ist sehr spät beteiligt, da das kutane Einflußgebiet des N. radialis relativ klein ist. Vor allem verlaufen die sensiblen Fasern im Ramus superficialis n. radialis über 30 - 35 cm bis über die Ellenbeuge isoliert. Zu motorischen Ausfällen kommt es erst, wenn der Entzündungsprozess auf die motorischen Fasern des R. profundus n. radialis übergegriffen hat (186).

Der Sensibilitätsverlust bleibt auf ein kleines Gebiet am Handrücken auf der Radialseite begrenzt (46). Der Ramus superficialis des N. radialis teilt sich im distalen Viertel des Vorderarms in einen medialen und lateralen Ast. Besonders der laterale Ast ist in der Gegend der Tabatière verdickt (289).

Von den Nerven der oberen Extremität zeigt der N. radialis am seltensten die Symptome einer Entzündung. In der Untersuchung von STINGL (289) waren unter 361 kranken Nerven nur in 39 Fällen (10,9 %) der N. radialis betroffen. Nur bei circa 2 % war isoliert der N. radialis befallen, bei 13 % der N. ulnaris, N. medianus und N. radialis, bei 6 % der N. ulnaris und N. radialis und bei 6 % der N. medianus und N. radialis zusammen. 2,5 % der entzündeten Nn. radiales wiesen nur motorische Ausfälle, 48,7 % nur Sensibilitätsstörungen auf. Bei 36 % der Nerven waren beide und bei 12,8 % der Nerven keine der beiden Funktionen gestört. Von den 39 Radialisfällen hatten also nur 38,5 % motorische, während 85 % sensible Störungen zeigten. Von den durch den Radialis innervierten Muskeln waren bei circa 32 % der M. extensor carpi radialis, bei circa 25 % der M. extensor carpi ulnaris, bei circa 86 % der M. extensor indicis, bei circa 92 % der M. extensor digitorum longus betroffen.

Folgende Sinnesqualitäten waren gestört: bei 12,1 % die Zweipunkt-Unterscheidung, bei 9,1 % die Lokalisation einer berührten Hautstelle, bei 21,2 % die Zweipunktunterscheidung und die Lokalisation, bei 36,4 % das Berührungs- und Temperaturempfinden, bei 3 % das Temperaturempfinden allein und bei 18,2 % alle diese untersuchten Sinnesqualitäten gemeinsam. Die Temperaturempfindung war zum Teil komplett, zum Teil waren nur das Wärme- und zum Teil nur das Kälteempfinden gestört (289).

3.3.4.2. Untere Extremität

Der Sensibilitätsverlust an der unteren Extremität breitet sich allmählich über die Fußsohlen, Füße, Unterschenkel bis zu den Waden aus, nur die Zwischenzehenräume, die Kniekehle und die proximale Hälfte der Innenseite des Oberschenkels sind ausgespart (244).

3.3.4.2.1. N. peronaeus communis

Der N. peronaeus communis ist an der Stelle, wo er sich um das Fibulaköpfchen schlingt und in die Kniekehle zieht, verdickt. Daraus resultiert ein Sensibilitätsverlust an der Außenseite des Unterschenkels und am Fußrücken. Der früheste motorische Ausfall ist die eingeschränkte Dorsiflexion oder Eversion des Fußes gegen Druck. Das Vollbild der Lähmung ist der Fallfuß mit Steppergang (46).

SEBILLE et al. (259) untersuchten 90 Leprapatienten mit verschiedenen Lepraformen im Hinblick auf Ausfälle des N. ulnaris, N. medianus, N. radialis, N. peronaeus und N. tibialis. Nur bei 5,5 % der Patienten war isoliert der N. peronaeus communis betroffen. Bei 2 % war er mit dem N. tibialis gemeinsam und bei 62,5 % zusammen mit Armnerven befallen.

Auch SABIN und SWIFT (244) geben an, daß der Fallfuß die zweithäufigste der deutlich sichtbaren Behinderungen bei Lepra ist. (Die häufigste Behinderung wird leider nicht genannt. Es dürfte sich dabei aber um die Fazialisparese handeln.)

3.3.4.2.2. Nervus tibialis

Der N. tibialis ist nahe dem Malleolus medialis verdickt. Dadurch fällt die Sensibilität der Fußsohle komplett aus und die kleinen Fußmuskeln der volaren Seite des Fußes werden gelähmt. Es entstehen Krallenzehen und das Fußgewölbe bricht zusammen (46, 244). Dieser Nervenschaden prädisponiert am meisten zu unbemerkt verlaufenden Fußverletzungen (46). In der oben erwähnten Untersuchung von SEBILLE et al. (259) war der N. tibialis nie isoliert, sondern nur bei 27,5 % der Patienten zusammen mit dem N. peronaeus und den Armnerven befallen.

3.3.4.3. Stamm

Am Stamm kann man das mit der Temperatur verbundene Muster des Sensibilitätsverlustes einfacher an den Gebieten mit erhaltener Sensibilität erkennen (244). Üblicherweise sind die Inguinalfalten, das Perineum, die Axillae, die Sternalgegend und ein Streifen variabler Breite über der Wirbelsäule (von der Gesäßfalte zum Nacken) grundsätzlich sensibel (244). An diesen Arealen findet man auch klassischerweise keine Hautläsionen. Biopsien aus diesen wärmeren Hautgebieten weisen weit weniger Bakterien auf, als Biopsien der kühleren lateralen Partien, das heißt sie sind klinisch immun, wie HASTINGS et al. (120) sagen. Eine Lähmung der Stamm- und Schultergürtelmuskulatur tritt bei Lepra nicht auf (244).

Da die autonomen Nervenfasern tiefer im Körper liegen und somit wärmer sind, sind sie bei Lepra auch nicht betroffen. Posturale Hypotension, nächtliche

Diarrhoe, abdominelle Krisen, Blasenstörungen und Impotenz, also Erscheinungen, die andere Neuropathien kennzeichnen, kommen bei der Lepra nicht vor (244).

3.3.4.4. Gesicht

3.3.4.4.1. Nervus facialis

Beim N. facialis sind am häufigsten der Temporal- und Jochbeinast betroffen, und zwar dort, wo sie über das Jochbein ziehen. Diese Lokalisation der Störung ist wahrscheinlich auf die oberflächliche Lage dieser beiden Nervenäste zurückzuführen (46).

Die Lähmung des M. orbicularis oculi führt zur Unfähigkeit des Lidschlusses und zum paralytischen Ektropium. Als Folge kommt es zu Konjunktivitis, Keratitis, Cornealulzerationen mit Perforationstenzdenz und Erblindung (318). Eine Lähmung der buccalen, mandibulären und zervikalen Äste ist selten und tritt üblicherweise nur zusammen mit den oberen Fazialisästen auf. Sind diese Äste betroffen, kommt es zur mimischen Starre und zur Unfähigkeit, den Mund zu schließen (46). Geschmacksstörungen in den vorderen zwei Drittel der Zunge treten ebenfalls nur selten auf (318).

In der Literatur findet man sehr unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit des Befalls des N. facialis bei Lepra. Vor allen Dingen werden in den einzelnen Arbeiten nicht vergleichbare Kollektive untersucht.

ANTIA (10) gibt 1963 bei einer Gruppe von 85 Kranken mit Gesichtsdeformitäten, verursacht durch Lepra, bei 5,88 % einen Lagophthalmus an. TICHO und BEN SIRA (293)

fanden in Malawi, daß von 532 Patienten mit lepromatösen Augenschäden 47 % einen Lagophthalmus aufwiesen, davon gehörten 79 % der tuberkuloiden und 20 % der lepromatösen Gruppe an. Auf das Gesamtkollektiv von 8.325 Leprakranken bezogen, hatten 2,9 % der lepromatösen, 4,5 % der Borderline und 3,4 % der tuberkuloiden Patienten, insgesamt 3,1 % der Patienten einen Lagophthalmus. Die Autoren der Arbeit erwähnen auch, daß die Dauer der Lepra wichtig ist für das Auftreten von Augenkomplikationen. Bei den tuberkuloiden Fällen gab es Augenveränderungen bereits nach einigen Monaten, wohingegen bei den lepromatösen Fällen die Augen erst nach 2 - 3 Jahren betroffen waren.

REICHART (228) untersuchte 1976 70 thailändische und chinesische Patienten mit Läsionen im Gesichts- und Mundbereich. In dieser Gruppe hatten 19,8 % eine Fazialislähmung und 14,2 % einen Lagophthalmus.

DIWAN (77) fand unter 200 Leprapatienten bei 5, das sind 3 % der Kranken, einen Lagophthalmus, allerdings nur bei 24,6 % der tuberkuloid Kranken.

In Uganda fand EMIRU (87) bei 890 Leprapatienten in 5,62 % der Fälle (50 Patienten) einen Lagophthalmus, und zwar bei 38 Patienten der tuberkuloiden, 3 Patienten der Borderline und 9 Patienten der lepromatösen Gruppe.

DETHLEFS (76) gibt eine ähnliche Lagophthalmus-Prävalenz an. 6 Patienten der Borderline Gruppen (BT, BB, BL) aus einem Leprakollektiv von 109 Patienten in New Guinea wiesen einen Lagophthalmus auf.

SHIELDS et al. (277) untersuchten 100 Leprapatienten in Brasilien ophthalmologisch. Bei 13 % geben sie einen Lagophthalmus aufgrund der Lähmung des M. orbicularis oculi an.

HORNBLASS (127) gibt bei einem randomisierten Kollektiv von 51 Leprapatienten in Südvietnam bei 14 % einen Befall des N. facialis an.

In Nepal fanden BRANDT et al. (37) 1981 unter 170 Patienten bei 10 % der LL- und BL-Gruppe und bei 12,4 % der TT- und TB-Gruppe einen Lagophthalmus. Sie beobachteten auch, daß dem Lagophthalmus häufig faszikuläre Zuckungen im Versorgungsgebiet des N. facialis vorausgehen, nämlich bei 2 % der lepromatösen Patienten.

REICHART et al. (229) untersuchten 1982 eine weitere Gruppe von 750 thailändisch-chinesischen Patienten. 43 Patienten (5,7 %) aus diesem Kollektiv hatten eine Fazialislähmung. Nur bei 5 Patienten war nur eine Seite betroffen, die übrigen hatten eine bilaterale partielle oder komplette Lähmung des N. facialis. Die Lähmungen des N. facialis erfolgten spät im Verlauf der Krankheit. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der erfaßten Patienten war hier 29,7 Jahre.

3.3.4.4.2. Nervus trigeminus

Der Befall der kleinen Endäste des N. trigeminus verursacht eine Anästhesie des Gesichts und vor allen Dingen der Hornhaut und der Konjunktiven (46). Eine Verdickung des supraorbitalen Astes des N. trigeminus kann bei Patienten mit fortgeschrittener lepromatöser Lepra zu tasten sein. Es kann eine sehr schmerzhafte Neuralgie auftreten (244).

TICHO und BEN SIRA (293) fanden bei 248 (3 %) ihrer Patienten (Gesamtzahl 8.325) einen Befall des Augenastes der N. trigeminus, was in 47 Fällen zur Keratitis neuroparalytica geführt hatte.

SHIELDS et al. (277) fanden bei 100 untersuchten Patienten bei 36 % eine bilateral reduzierte Sensibilität der Cornea.

HORNBLASS (127) dagegen gibt nur für 20 % seiner Patienten in Südvietnam einen Trigeminus-Befall an.

DETHLEFS (76) fand bei 12,8 % aus 109 Leprapatienten eine Hypästhesie der Cornea.

Bei 6,9 % der tuberkuloiden und 6,4 % der lepromatösen Patienten eines nepalesischen Leprosariums gibt MALLA (172) eine gestörte Hornhautsensibilität an.

REICHART (229) untersuchte bei 43 Patienten das vom N. trigeminus sensibel innervierte Gebiet. Bei 29 der Patienten fand er eine herabgesetzte oder aufgehobene Sensibilität. Der erste Trigeminusast war bei 13, der zweite bei 21 und der dritte bei 6 Patienten betroffen. 3 Patienten gehörten der TT-, 14 der BT-, 1 der BB-, 4 der BL- und 7 der LL-Form der Lepra an.

SABIN und SWIFT (244) geben an, daß bei der lepromatösen Lepra von den Hirnnerven ausschließlich der N. trigeminus und der N. facialis befallen sind. Einzelne Autoren beschreiben jedoch, daß auch der Gehörs- und der Geruchsnerv betroffen sein können.

3.3.4.4.3. Nervus olfactorius

BARTON (19) untersuchte 150 Leprapatienten im Hinblick auf den Geruchssinn. Bei 8 % der BT- und TT-Patienten, bei 25 % der Borderline- und bei 43 % der BL- und LL-Patienten war die Fähigkeit des Riechens eingeschränkt bis aufgehoben. In seiner Arbeit diskutiert BARTON (19) die Ursachen der Hyposmie. Eine mechanische Ursache (Behinderung des Luftstroms in der deformierten Nase) könne nicht die einzige Erklärung sein, da auch 14 % der Patienten mit anatomisch normaler Nase und 32 % mit leichten Nasenmißbildungen eine gestörte Riechfunktion hatten. Andererseits konnten 39 % mit schweren Nasenskelettveränderungen die Testgerüche erkennen. Somit schließt er, daß der N. olfactorius direkt von den Leprabakterien infiltriert sein muß.

3.3.4.4.4. Nervus statoacusticus

SCHURING (256) stellt in einer Untersuchung 1969 fest, daß Lepra die Hörfähigkeit nicht beeinträchtige. EL ARINI et al. (84) hingegen sagen, daß 15,7 % ihres Patientenkollektivs einen Hörverlust erlitten haben, der keine Beziehung zum Patientenalter oder zur Dauer der Lepraerkrankung zeigt. Die Hauptursache dafür sei der Befall des achten Hirnnerven durch Lepra, ohne Erkrankungen des Mittelohrs, Innenohrs oder der Hörbahnen.

3.3.5. Besonderheiten der neurologischen Manifestation der Lepra, sowie deren Folgeerscheinungen

3.3.5.1. Primär neuritische Lepra

3.3.5.1.1. Klinisches Erscheinungsbild

Ich möchte auf eine Manifestation der Lepra eingehen, die von den verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt wird, nämlich die primär polyneuritische Lepra.

In der Regel sind bei der Lepra die Nerven später betroffen als die Haut. Deshalb wird die Lepraneuritis als sekundär bezeichnet. DONGRE et al. (78) weisen darauf hin, daß man Personen treffen kann, die über ein Taubheitsgefühl über bestimmten Hautbezirken oder über Ameisenlaufen an den Extremitäten klagen, ohne daß sie eine Hautläsion aufzuweisen haben. Dieses Beschwerdebild kann sich als Lepra herausstellen. Diese Lepra kann vom primär polyneuritischen Typ sein oder sie kann vom Typ der "lokalen kutanen Anästhesie" sein, aufgrund der Affektion eines Hautnervens. Dieses Krankheitsbild sollte jedoch nicht mit Krankheitsformen verwechselt werden, wo die neurologischen Läsionen weiter bestehen, nachdem sich die Hautveränderungen zurückgebildet haben, sei es unter Therapie oder durch spontane Regression (42).

Auf dem Leprakongreß in Madrid 1953 wurde diese Form als neuritisch bezeichnet, um zu zeigen, daß die Hauptcharakteristika der Krankheit manchmal auf einen Nerven beschränkt sind. FIGUEREDO (94) bezeichnete dieses Bild 1966 als "non-visible anaesthetic lesion (NVA)" und ordnete sie in die tuberkuloide Gruppe ein.

NORDEEN (193) zieht den Ausdruck "neuritische" Lepra vor, um sowohl den peripheren, als auch den Hautnervenbefall zu dokumentieren.

3.3.5.1.2. Häufigkeit
COCHRANE (66) schreibt 1959, daß die neuritische Lepra relativ selten sei, aber ausreichend häufig beschrieben worden sei, um als eigenes klinisches Erscheinungsbild zu bestehen.

JOPLING und MORGHAN-HUGHES (138) nennen 1965 die Gründe, warum die rein neuritische Form der Lepra selten beschrieben wird in der Literatur:
1. Patienten in tropischen Ländern ignorieren meist die Frühsymptome von peripheren Nervenschäden.
2. In der Medizin ist noch nicht generell akzeptiert, daß Lepra primär eine Nervenerkrankung ist. Deshalb wird die rein neuritische Lepra leicht übersehen oder fehldiagnostiziert.
3. Auch wenn eine primär neuritische Lepra vermutet wird, ist eine Nervenbiopsie zur Diagnosebestätigung oft undurchführbar.

NORDEEN (193) beobachtete 1972, daß diese Form weit häufiger ist, als allgemein geglaubt wird. Er fand, daß bis ein Sechstel aller Leprafälle (13,6 %) diesem Typ zugerechnet werden muß. Die Mehrzahl kommt in der Altersgruppe über 40 Jahre vor. Bei den 50 bis 60 - Jährigen macht sie 41 % aus.

DONGRE et al. (78) untersuchten von 1971 bis 1973 11 581 Leprapatienten im Acworth Leprosy Hospital in Bombay. Viele der Patienten waren vom Allgemeinarzt

zum Ausschluß der Diagnose Lepra überwiesen worden. 4,3 % der Patienten hatten eine primär polyneuritische Lepra und 1,2 % hatten lokalisierte anästhetische Hautläsionen. Folglich hatten 5,5 % ihres Patientengutes keine sichtbaren Hautläsionen. In dieser Untersuchung wurden, um ein korrektes Ergebnis der Arbeit zu erhalten, folgende drei Patientengruppen ausgeschlossen:

1. Therapierte Patienten,
2. Fortgeschrittene polyneuritische Fälle mit Deformitäten und Ulzerationen,
3. Patienten, deren Symptomatik mehr als 5 Jahre lang ohne Therapie bestand, da hier spontane Regression der Hautläsionen erfolgt sein konnte.

KUNDU und GHOSH (156) hingegen schreiben, daß die primär neuritische Form selten ist. Sie fanden im Zeitraum von 1966 - 1968 unter 11 132 untersuchten Leprapatienten in Kalkutta nur 34 solcher Fälle. Aufgrund der Unsicherheit dieses Bildes würden sie die Bezeichnung rein neuritische Lepra vermeiden.

3.3.5.1.3. Vorkommen

Diese Variante der Lepra sieht man im Fernen Osten, insbesondere in Indien, wohingegen sie in Afrika selten ist (41).

3.3.5.1.4. Zeitlicher Verlauf

JOPLING (136) beobachtete 1956, daß eine längere polyneuritische Phase (hier 8 Jahre) den Hautläsionen bei BB vorangehen kann. BROWNE (41) schreibt, daß Lepra manchmal mit plötzlicher und schwerer Lähmung aller 4

Extremitäten beginnt. Bei seinen Patienten in Afrika erschienen die ersten Hautläsionen erst einige Monate nach Beginn der Lähmung. Leider gibt der Autor nicht an, wie häufig er derartige Fälle beobachtete.

3.3.5.1.5. Einordnung der primär neuritischen Lepra in das klinische und histologische Spektrum

In der Literatur besteht eine Kontroverse, wie die primär neuritische Lepra in das allgemeine Spektrum eingeordnet werden kann.

Wichtig zu erwähnen ist, daß die primär neuritische Lepra nicht als eigene Gruppe oder Untergruppe bezeichnet werden kann (162).

Ein Standardwerk der Tropenheilkunde, WILCOCKS und MANSON-BAHR (319), gibt an, daß sowohl die tuberkuloide als auch die indeterminierte Lepra rein neuritisch, dermal oder beides sein kann. BROWNE (42) sagt, die primär neuritische Lepra sei in der Regel dem tuberkuloiden oder dimorphen Typ zuzurechnen, das heißt, eine Nervenbiopsie würde entsprechende zelluläre Veränderungen nachweisen lassen. SCHEID (248) zählt sie zur dimorphen Form.Auch JOPLING (136) schildert eine Manifestation einer primär neuritischen Lepra, die dem dimorphen Typ angehörte, wie durch eine Nervenbiopsie bewiesen worden war.

Verschiedene Autoren haben Einzelfälle beschrieben, die dem tuberkuloiden Typ zuzuordnen waren. MARGOLIN et al. (174) stellen einen Patienten mit einer Polyneuropathie vor, der aufgrund des histologischen Bil-

des einer Nervus-Suralis-Biopsie an tuberkuloider Lepra litt. FINKELSTEIN et al. (95) operierten 1982 einen Tumor eines Hautnerven, der sich histologisch als tuberkuloide Lepra darstellte und die einzige Manifestation der Krankheit war. Ebenso operierte KENEFICK (147) einen Tumor des N. radialis und HOARE (124) einen Solitärtumor des N. peronaeus, die beide eine Manifestation einer tuberkuloiden Lepra waren. Auch JOPLING und MORGHAN-HUGHES (138) beschreiben 1965 einen indischen Patienten mit tuberkuloider Lepra, der nur Symptome von Seiten des Nervensystems aufwies. Die tuberkuloide Lepra wurde durch eine Biopsie des N. radialis in seinem sensiblen Verlauf nachgewiesen.

Auch für die lepromatöse Lepra fanden sich in der Literatur Fälle mit reiner Nervenbeteiligung. GADOTH et al. (105) stellen 1979 einen Patienten vor mit lange bestehender fleckförmiger Sensibilitätsstörung (gestörtes Berührungs-, Schmerz- und Temperaturempfinden) mit auffallenden autonomen Funktionsstörungen ohne Hauterscheinungen. Eine Biopsie des N. suralis und ein negativer Lepromintest legten die Diagnose lepromatöse Lepra nahe. Bei WILCOCKS und MANSON-BAHR (319) steht jedoch 1972 noch, daß ein Nervenbefall ohne Hautläsion bei lepromatöser Lepra noch nicht beschrieben worden sei.

SCHMITT et al. (252) entnahmen 1976 bei einem Patienten mit dissoziierten Sensibilitätsstörungen ohne begleitende Hautläsionen eine Biopsie des N. musculocutaneus. Sie fanden histologische Merkmale, die der

indeterminierten Lepra entsprachen. DONGRE (78) führte bei 22 Patienten mit ausschließlich lokalisierter Anästhesie Hautbiopsien durch, und zwar an Stellen, wo die Anästhesie am stärksten ausgeprägt war. Bei 4 Patienten ergab sich die Diagnose indeterminierte Lepra.

Aus der mir vorliegenden Literatur wird somit leider nicht erschöpfend klar, welchen Lepraformen die primär neuritische Lepra angehören kann, da sich besonders die Autoren der großen Lehrbücher in ihren Aussagen widersprechen. Die in der Literatur beschriebenen Einzelfälle zeigen, daß die primär neuritische Manifestation bei der tuberkuloiden, lepromatösen, dimorphen und indeterminierten Lepra vorkommt.

3.3.5.2. Abszeßbildung in den Nerven

Die massive immunologische Antwort auf die intraneuralen Bakterien bei der abwehrstarken tuberkuloiden Lepra kann zur Bildung von verkäsenden Nervenabszessen führen (260). HUGHES (129) stellte 1938 fest, daß es nur bei der tuberkuloiden Form der Lepra Nervenabszesse gäbe. Inzwischen wurden von verschiedenen Autoren auch bei anderen Lepraformen Abszesse entdeckt. JOB und BHAKTAVIZIAM (133) beschrieben Abszesse bei Patienten mit lepromatöser Lepra im Zustand der Reaktion (ENL) (siehe Kapitel 4. Lepra-Reaktionen). ENNA und BRAND (90) beobachteten Abszesse bei einem Patienten mit Borderline tuberkuloider Lepra und bei zwei Patienten mit lepromatöser Lepra, jeweils im Verlauf eines Erythema nodosum leprosum.

CHOUDHURY und SRINIVASAN (65) erstellten 1977 eine Übersicht über die in der Literatur beschriebenen Abszeßbildungen bei LL. Sie beschreiben sieben Fälle und diskutieren die Pathogenese dieser Nervenabszesse. Sie sagen, möglicherweise entstehen die Abszess folgendermaßen:

1. aus einer ENL-Läsion im Nerven während einer ENL-Reaktion
2. wegen einer Exazerbation einer vorhandenen lepromatösen Läsion,
3. als eine "exacerbation nodule", (siehe Kapitel 4.),
4. aufgrund einer Nekrose eines lepromatösen Granuloms, oder
5. iatrogen.

CHANDI et al. (63) untersuchten 30 Patienten, die lokalisierte noduläre Schwellungen mit einem verkästen nekrotischen Zentrum aufwiesen. Von diesen Patienten hatte nur einer Schmerzen, vier gaben eine Druckempfindlichkeit an, zwei klagten über Parästhesien, vierzehn hatten motorische Lähmungen, acht zeigten eine lokale Anästhesie und einundzwanzig eine regionale Anästhesie.

Am häufigsten (bei 53% der 30 Patienten) wies der N.ulnaris, meist direkt oberhalb des medialen Epicondylus lateralis des Humerus, eine Schwellung auf. In elf Fällen war der rechte und nur in fünf Fällen der linke N. ulnaris betroffen. CHANDI et al. (63) führen die Prädilektion der rechten Seite darauf zurück, daß die meisten Menschen Rechtshänder sind und somit der rechte N.ulnaris eher Verletzungen ausgesetzt ist. Die Nervenbiopsie zeigte bei 76,6 % der Fälle säurefeste Stäbchen, und zwar am häufigsten im Zentrum der Verkäsung und nicht in der

umgebenden zellulären Infiltrationszone. Insgesamt treten jedoch Nervenabszesse bei Lepra nur selten auf. CHANDI et al. (63) geben bei ihren gesamten Leprapatienten die Zahl von 0,25 % an.

Bei 5 der 30 von CHANDI et al. (63) untersuchten Patienten fand sich eine Verkalkung der nekrotischen Zone des Nerven. Die Verkalkung wurde von verschiedenen Autoren radiologisch nachgewiesen. Unter anderen beschreiben BATESON und HARGRAVE (20) 3 Fälle mit einem verkalkten N. radialis und N. medianus bei einem BT-Patienten, einen verkalkten N. ulnaris bei einem BB- und einen verkalkten N. tibialis bei einem BL-Patienten. ELLIS (86) und TRAPNELL (297) zeigen ebenfalls Röntgenbilder von je einem verkalkten N. ulnaris und einem verkalkten Hautast des N. medianus. Die Verkalkung der Nerven bei Lepra tritt jedoch nur äußerst selten auf. PANT und SEHGAL (204) untersuchten 50 Patienten mit Abszessen oder Verdickung und Druckschmerzhaftigkeit des N. ulnaris. Von diesen zeigte keiner eine makroskopisch sichtbare Nervenverkalkung.

3.3.5.3. Phantomschmerz

Die Krankheit Lepra kann zu ausgedehnten Verstümmelungen der Finger oder Zehen führen. Ebenso kann bei Patienten im langen Verlauf der Erkrankung eine Amputation einer Extremität erforderlich sein. Bei diesen beiden Patientengruppen wurde das Auftreten von Phantomschmerzen beobachtet (221, 279).

3.3.5.4. Lepra-Neuritis in der Schwangerschaft
In einer prospektiven Studie untersuchten DUNCAN und PEARSON (80) in Äthiopien 1982 den Einfluß einer Schwangerschaft auf die Lepra. 87 Patientinnen waren noch in Therapie, 26 waren als von der Lepra geheilt entlassen worden. In 85 Fällen trat während der Schwangerschaft oder Laktationsperiode eine Neuritis auf. Davon traten nur bei 11 Patientinnen kein Nervenschaden auf, 29 hatten eine motorische Funktionsstörung, 12 klagten über Sensibilitätsverlust und 33 Frauen wiesen beides auf.

In dieser Studie zeigten die Erkrankten aller Leproformen ein beträchtliches Risiko, eine Neuritis zu entwickeln:
16 der 40 Patientinnen mit BT und TT, das sind 40 %,
21 der 45 Patientinnen mit BL, das sind 47 %,
15 der 34 Patientinnen mit LL, das sind 44 %.
Wichtig dabei ist auch, daß von 22 geheilten Patientinnen, die aus dem Kontrollprogramm entlassen waren, 6 (27 %) eine Neuritis durchmachten. Es bedeutet auch, daß bei geheilten Frauen während einer Schwangerschaft ein großes Risiko besteht, daß sich die Nervenfunktion verschlechtert.

Auch ROSE und McDOUGALL (237) beschreiben 7 Patientinnen mit dimorpher Lepra, die während der Schwangerschaft unter plötzlichen schweren Leprareaktionen litten. Oft trat innerhalb eines Tages eine Nervenschädigung auf, die zu Anästhesie und Lähmungen führte.

3.3.5.5. Psychiatrische Störungen

Es wird allgemein beobachtet, daß Leprapatienten häufig neurotische Symptome und sogar psychotische Reaktionen entwickeln. Die Ursache könnte das soziale Stigma sein, das mit der Krankheit Lepra verbunden ist (155).

KUMAR et al. (155) untersuchten deshalb 540 Patienten aus einem randomisierten Kollektiv von 5.745 Leprakranken in Südindien. 49 Patienten aus dieser Gruppe wiesen psychiatrische Störungen auf, das sind 9,9 %. Dies ist ein weit höherer Prozentsatz als in der Durchschnittsbevölkerung. Dabei überwogen bei weitem exogen depressive Syndrome, und zwar bei 41 Patienten, während je 2 ein Konversionssyndrom, ein paranoides Syndrom, eine akute psychotische Manifestation und ein dementielles Syndrom zeigten. Mit der Dauer der Lepra scheint die Prävalenz der psychiatrischen Erkrankung anzusteigen, dies war allerdings nicht statistisch signifikant.

Zu beachten ist auch, daß Patienten mit neurologischen Ausfällen, die körperliche Deformitäten wie z. B. Lähmungen nach sich ziehen, in erhöhtem Maße psychiatrische Störungen entwickeln.

4. LEPRA - REAKTIONEN

4.1. Einteilung der Reaktionen

Der Zustand der Reaktion bei Lepra wurde schon früher oftmals beschrieben und interpretiert. RIDLEY (232) setzt 1969 die Lepra-Reaktionen in Bezug zum immunologischen Status des Patienten.

Reine Ausbreitung oder Rückbildung von Läsionen stellt keine Lepra-Reaktion dar. Die Reaktionen sind akute Episoden, welche das immunologische Gleichgewicht zwischen Bakterien und Erkranktem verändern. Sie sind ein allergisches Geschehen (319).

RIDLEY (232) schlägt vor, die Reaktionen wie folgt zu klassifizieren:

1. Downgrading Reaction [1],
2. Reversal Reaction [1],
3. Erythema nodosum leprosum und
4. Exacerbation Nodules [1].

Die ersten beiden Reaktionen werden von JOPLING (137) als Typ 1 - und Erythema nodosum als Typ 2 - Reaktion

---

1)
Für diese drei Reaktionen habe ich in der Literatur keine deutschen Bezeichnungen gefunden. Ich werde deshalb, wie andere deutsche Autoren, das englische Wort beibehalten.

bezeichnet. JOPLING (137) schlägt die Bezeichnung Typ 2 - Reaktion statt Erythema nodosum leprosum vor, da nach seiner Ansicht die schweren systemischen Symptome dieser Reaktion auch ohne Manifestation des ENL auftreten können. Dann wäre ENL eine Fehlbezeichnung.

COOMBS et al. (68) ordnen die Reversal Reaction dem Typ IV der Immunreaktionen zu. ENL bezeichnen sie als wahrscheinliche Manifestation des Arthus - Phänomens (Typ III der Immunreaktionen).

Typ 1 - Reaktionen treten bei TT, BT, BB, BL und LL auf. Typ 2 - Reaktionen bei LL und in einigen Fällen von BL.

Die unbehandelte Lepra kann sich verschlechtern, indem die Verbreitung der Granulome zunimmt, ohne daß sich die histologischen Merkmale der Granulome verändern, oder indem sich die Krankheit zum lepromatösen Ende des Spektrums hin entwickelt (232). Unter Therapie kann sich die Lepra bessern, indem die Anzahl der Granulome zurückgeht oder indem sich das Krankheitsbild auf den tuberkuloiden Pol zu entwickelt.

4.2. Klinisches Erscheinungsbild der Reaktionen

4.2.1. Downgrading und Reversal Reaktion

Diese Art der Reaktion erfolgt bei Patienten mit Borderline - Lepra (BL, BB, BT), deren immunologischer Status instabil ist (46).

Die Downgrading Reaktion ist mit einem Abfall der zellvermittelten Immunität und einem Anstieg der Bak-

terienzahl verbunden (252). Die Reaktion erfolgt bei tuberkuloid-nahen und Borderline-Patienten. Sie tritt nur bei unbehandelten Patienten auf. SABIN und SWIFT (244) nennen als Ursache der Downgrading Reaktion auch Malignome und schwere interkurrente Infekte.

Eine Reversal Reaktion ist das Gegenteil. Sie wird von RIDLEY (234) auch als "upgrading reaction" bezeichnet, was er für den besseren Ausdruck hält. Sie erfolgt beim nahezu lepromatösen oder Borderline Patienten, wenn die Bakterienzahl als Ergebnis der Therapie sinkt. Sie ist mit einem Anstieg der zellvermittelten Immunität verbunden (232).

Downgrading und Reversal Reaktionen zeigen ein ähnliches klinisches Bild (232). Eine Veränderung der Krankheit von BL zu BT zeigt eine schwerere Reaktion, als eine geringfügigere Änderung des Krankheitsbildes. Die Reaktionen sind am heftigsten in der Mitte des Spektrums. Zu den polaren Lepraformen hin steigt die Stabilität. Als Beispiel nennt RIDLEY (232) Patienten mit lepromatöser Lepra. Diese haben wahrscheinlich eine sehr leichte Reversal Reaktion, die eine Borderline lepromatöse Lepra entstehen läßt. Selten entwickelt sich bei diesen Patienten eine BB. Außerdem tritt die Reaktion erst nach länger dauernder Therapie auf, wenn die Bakterienzahl deutlich abgefallen ist. Manchmal sei es schwierig zu entscheiden, ob die klinische Veränderung der Ausdruck einer Reversal Reaktion oder eine leichte Exazerbation der Krankheit ist.

4.2.1.1. Reaktionen nahe dem tuberkuloiden Pol
Die Hautläsionen schwellen an und werden ödematös. Das Erythem schuppt sich und ulzeriert gelegentlich. Bei Gesichtsbefall ist es möglich, daß ein Ödem der Konjunktiven, Brennen der Augen, Tränenträufeln oder ein Schnupfen auftreten. Es sind nicht notwendigerweise alle Hautläsionen betroffen. Bei Reversal Reaktionen ist das Aufschießen neuer Hautläsionen unüblich. Wenn sie jedoch auftreten, haben sie deutlich tuberkuloidlepröse Charakteristika: scharfe und dick infiltrierte Randbegrenzungen. Diese Reaktion wurde früher als günstig betrachtet, da die Krankheit oft ausheilte, allerdings mit einer Funktionsminderung der betroffenen Nerven.

Im Verlauf einer Downgrading Reaktion können viele neue Läsionen an der Haut entstehen, die nicht die Randbegrenzung der vorbestehenden Läsionen zeigen. Bei unbehandelten Patienten dauern Downgrading Reaktionen lange, Wochen bis zu Monaten. Ohne Therapie treten sie immer wieder auf. Nach jeder erneuten Reaktion nehmen die Läsionen mehr und mehr Borderline-Charakter an. Eine Tenosynovitis kann sich entwickeln. Vor allen Dingen können die Extensorsehnen auf dem Handrücken befallen sein.

Downgrading und Reversal Reaktionen bei Patienten am tuberkuloiden Ende des Spektrums haben wenig systemische Auswirkungen. Oft bleiben diese auf ein Gesichts- oder Extremitäten-Ödem beschränkt (46).

4.2.1.2. Reaktionen in der Mitte des Spektrums
Reaktionen bei Patienten mit dimorpher Lepra können sehr schwerwiegend sein. Möglicherweise sind sie mit der größten Veränderung im immunologischen Status verbund-

den. Die Hautläsionen schwellen schnell an, sie werden erythematös und ödematös. In schweren Fällen ulzerieren die betroffenen Herde schnell. Die Läsionen schmerzen stark und sind berührungsempfindlich. Zahlreiche neue Herde können aufschießen. Es tritt weit häufiger eine systemische Erkrankung auf mit Fieber, Krankheitsgefühl und generalisierten Ödemen, die aber im Gesicht und an den Händen und Füßen besonders ausgeprägt sein können (46).

4.2.1.3. Reaktionen nahe dem lepromatösen Pol
Hier können Downgrading Reaktionen auftreten und den Patienten zur lepromatösen Form der Lepra führen. Sie bergen die Gefahr des Bakterienbefalls von vorher nicht betroffenen Organen, besonders der Mukosa, des oberen Respirationstraktes, der Augen, der Testes und der Phalangen. Ebenso können bereits bestehende Läsionen akut anschwellen. Hautläsionen vergrößern sich schnell und verlieren ihre Randmarkierung. Sie werden rot, glänzend und gespannt und können ulzerieren. Neue Läsionen entwickeln sich, was bis zur Infiltration der gesamten Haut führen kann. Das Fieber kann sehr hoch, das Krankheitsgefühl ausgeprägt und die Erschöpfung kann sehr schwer sein. Fiebergipfel über 40 Grad Celsius kommen vor. Die Ausweitung der Erkrankung wird von Ödemen der Läsionen und in schweren Fällen von Iritis, Orchitis, Dactylitis, Epistaxis, Larynxödem und ausgedehnten Schmerzen begleitet. Ohne Therapie verschlechtert sich der Zustand der Patienten beständig. Der Tod kann durch Schwäche oder respiratorische Obstruktion erfolgen.

Wird die Lepra konsequent therapiert, können auch bei LL-nahen Erkrankungen Reversal (upgrading) Reaktionen auftreten. Sie erfordern dann ebenfalls eine sorgfältige Therapie, wie später noch beschrieben wird (Kapitel 7.2.).

4.2.2. Lokale "Exacerbation Nodules"

Diese Manifestation einer Reaktion wird nur von RIDLEY (232) kurz erwähnt, während sie im Schema der Typ 1 - und Typ 2 - Reaktionen von JOPLING (137) nicht genannt wird. Während einer aktiven Phase einer lepromatösen Lepra wird eine Hautläsion sehr groß. Sie enthält mehr Bakterien in der histologischen Untersuchung als die übrigen Läsionen. Man findet im Präparat polymorphkernige Leukozyten. Der Patient hat kein allgemeines Krankheitsgefühl. RIDLEY (232) weist dieser Krankheitsmanifestation eher akademisches Interesse als praktische Bedeutung zu.

4.2.3. Erythema nodosum leprosum (ENL)

STINGL (290) gibt an, daß das ENL bei 3 bis 10 % der Patienten mit lepromatöser Lepra beobachtet wird. SABIN und SWIFT (244) hingegen sagen, daß die Hälfte der Patienten mit lepromatöser Lepra in USA diese Reaktion entwickeln. Immunologisch handelt es sich um eine Hypersensibilisierungs-Reaktion vom Typ des Arthusphänomens (317). Es kommt zu einem Präzipitat zirkulierender Antikörper mit Antigenen des M. leprae (290).

Im Bereich der Haut entwickeln sich schmerzhafte rote Knoten, die oberflächlich oder tief in der Dermis liegen. Die Knoten sind unscharf begrenzt, sie glänzen und sind druckempfindlich (46). Mehrfache Rezidive kommen vor (290). RIDLEY (232) betont, daß die typischen kleinen schmerzhaften roten Knoten nicht die einzige Manifestation des ENL sind. Ausgeprägtes ENL kann große schmerzhafte rote Plaques mit Nekrosen und Ulzerationen bilden. Diese Erscheinungen entstehen durch Vaskulitis und Mikrothrombose der kleinen Hautgefäße (288). Die Läsionen können dicken gelben Eiter entleeren, der polymorphkernige Leukozyten und degenerierte säurefeste Stäbchen enthält (46). Das Erythem bleibt einige Tage bestehen, möglicherweise folgen neue Eruptionen. Wenn die Läsionen zurückgehen, werden sie lilafarben und sind auf dunkler Haut schwer zu erkennen. Die umgebende Haut fühlt sich verdickt an (46). Chronisches ENL zeigt eine braune Induration und liegt meist über den Extensoren der Oberschenkel, an den Waden und an den Unterarmen.

Die Haut ist nicht das einzige betroffene Organ. Überall dort, wo zahlreiche Bakterien vorhanden sind, spielt sich diese Reaktion ab: in den peripheren Nerven, den Augen, den Hoden, den Lymphknoten, der Leber und der Milz (290, 232). Lymphknoten, Leber und Milz sind vergrößert (232). Weniger häufige Erscheinungen sind geschwollene Gelenke und Nephritis. Die Patienten haben eine erhöhte Körpertemperatur und eine Leukozytose, sogar bei leichten Reaktionen. Die Reaktion verläuft umso schwerer, je mehr Bakterien in den Läsionen gefunden werden (232).

Das ENL kann spontan auftreten, wie es vor der Einführung der Sulfone der Fall war. Es kann aber auch durch Medikamente, interkurrente Erkrankungen (Malaria, Darminfektionen), eine Pockenschutzimpfung, psychischen Streß, eine Schwangerschaft oder eine Geburt hervorgerufen werden (42, 246). Das Erythema nodosum ist bei der Lepra ein Merkmal der voll ausgebildeten Krankheit, nicht ein Frühsymptom wie bei der Tuberkulose (42). Das ENL geht nicht mit einer Veränderung in der Klassifikation oder im immunologischen Status einher.

4.2.4. Lucio-Phänomen

Das Lucio-Phänomen ist eine akute nekrotisierende Reaktion mit Vaskulitis und Blasenbildung. Es endet häufig letal. Für viele amerikanische Forscher ist das Lucio-Phänomen eine eigene Manifestation einer Reaktion. Andere Autoren halten es für eine Variante des Erythema nodosum leprosum (234, 244).

Außerhalb Lateinamerikas ist das Lucio-Phänomen nur selten überzeugend beschrieben worden.

4.3. Nervenbeteiligung während der Reaktionen

SABIN und SWIFT (244) weisen besonders darauf hin, daß sich die neurologischen Defizite bei der unkomplizierten progressiven Lepra langsam entwickeln, wohingegen

bei den Lepra-Reaktionen die Nerven akut oder subakut befallen werden. Es sind dabei die gleichen Nerven betroffen wie bei der chronischen Lepra.

4.3.1. Downgrading und Reversal Reaktion

4.3.1.1. Verhalten der Nerven bei Erkrankungen nahe dem tuberkuloiden Pol

Die betroffenen Nerven schwellen schnell an. Sie sind sehr schmerzhaft und druckempfindlich. Parästhesien oder Schmerzen innerhalb ihrer sensiblen Ausbreitungsgebiete sind üblich. Es entwickelt sich schnell eine motorische Lähmung. Diese kann irreversibel sein, wenn sie nicht rechtzeitig, daß heißt unverzüglich, behandelt wird. Dabei haben die Lähmungen des N. radialis, N. ulnaris und N. peronaeus communis eine bessere Prognose als Fazialislähmungen (46).

4.3.1.2. In der Mitte des Spektrums liegende Reaktionen

Viele Nerven schwellen an, sind schmerzhaft und druckempfindlich. Umfangreiche Paresen sind häufig die Folge. Der Patient ist aufgrund seiner Schmerzen und seines Schwächegefühls bewegungsunfähig.

4.3.1.3. Reaktionen bei Erkrankungen nahe dem lepromatösen Krankheitsbild

Es ist möglich, daß die meisten peripheren Nerven betroffen sind. Trotzdem ist die zelluläre Infiltration des Nerven hierbei nicht so ausgedehnt wie bei den beiden oben beschriebenen Lepraformen. Eine rapid

progressive Paralyse ist weniger wahrscheinlich. Trotzdem können bei manchen Patienten einzelne Nerven vergrößert und schmerzhaft sein und im Laufe der Reaktion zerstört werden (46).

4.3.1.4. Histologie des Nerven während der Downgrading und Reversal Reaktion

Das erste und sichere Zeichen ist ein zunehmendes Ödem der Nervengranulome. Dadurch können die noch lebenden Schwannschen Zellen plötzlich komprimiert werden. Dies ist die Ursache des plötzlichen Funktionsverlustes eines Nerven. Wenn ein Nerv dekomprimiert wird, bevor die Demyelinisation erfolgt, kann die Funktion in einigen Tagen zurückkehren. Wenn die Axone demyelinisiert wurden, dauert die Erholung länger, möglicherweise mehrere Wochen. War die Kompression so stark und so lange andauernd, daß die Axone unterbrochen wurden, erholt sich ein Nerv erst dann, wenn eine Regeneration erfolgt ist. Dies dauert üblicherweise mehrere Monate (211).

Die Nerven werden aber nicht durch Druck allein geschädigt. Wenn die Bakterienkonzentration in der Schwann-Zelle ausreicht, können weitere Epitheloidzell-Granulome innerhalb des Nervens gebildet werden. Dann läuft derselbe Prozess ab wie bei der unbehandelten Erkrankung, nämlich eine Entzündung innerhalb des Nerven, die zu einer Zerstörung der Schwannschen Zellen und ihrer Axone führt. Daraus kann ein irreversibler Nervenschaden entstehen (211).

4.3.2. Erythema nodosum leprosum

4.3.2.1. Verlauf der Nervenbeteiligung bei Erythema nodosum leprosum

Hierbei erfolgt die Nervenschädigung viel langsamer als bei den beiden zuvor beschriebenen Reaktionen. In der Regel findet man bei Patienten, die an ENL leiden, eine schmerzhafte Verdickung einzelner Nerven (232). Diese betroffenen Nerven können über lange Zeit hinweg schmerzhaft und druckempfindlich sein und dabei doch nur eine geringe Funktionseinbuße erfahren (211). Die Manifestation der Reaktion, einschließlich des Nervenbefalls, sind in Gebieten mit der größten Bakteriendichte am stärksten (244).

4.3.2.2. Histologie der Nerven während der ENL - Reaktion

ANTHONY et al. (9) haben die Histologie des N. auricularis bei 5 Patienten mit ENL elektronenmikroskopisch untersucht. Das Perineurium ist so verdickt, daß es mehrere Lagen von perineuralen Zellen bildet. Daneben sahen sie degenerierte Schwann-Zellen mit teilweise degenerierten Axonen. Diese degenerierten Axone waren durch ödematöse Mitochondrien und durch das Zusammenballen oder den Verlust von Neurofilamenten gekennzeichnet. In allen Läsionen wurde teilweise oder ausgedehnte Degeneration des Myelins beobachtet. Die Myelinscheide der meisten Axone zeigte eine unregelmäßige Aufsplitterung oder den Verlust der lamellären Struktur. Membranen, die aus abgelöstem Myelin stammten, bildeten "Bläschen". Diese füllten teilweise den Raum zwischen den abgetrennten Myelinanteilen aus. Die infiltrierenden Zellen waren

Makrophagen. Einzelne Makrophagen lagen auch im intraneuralen Gewebe. Es bestand ein leichter bis ausgedehnter Anstieg an endoneuralen Kollagenfibrillen. In den Schwannschen Zellen konnten keine Lepra-Bakterien lokalisiert werden. Bei einer Läsion sah man jedoch extrazellulär in der Nähe der Kollagenfibrillen vereinzelte Bakterien.

Die perineuralen Blutgefäße waren in der Regel thrombosiert und wiesen degenerative Veränderungen am Endothel auf. Gelegentlich hatten die Endothelzellen luminale Vorwölbungen, die aus einem zentralen elektronenmikroskopisch dichten Kern bestanden. Sie sprangen wie Knospen in das Lumen vor. Polymorphkernige Leukozyten und verklumpte Thrombozyten lagen häufig im Lumen der Gefäße, während Mastzellen sich hauptsächlich in der Nähe der Gefäßwände befanden. Zusammenfassend stellen ANTHONY et al. (9) fest, daß die Veränderungen der Nerven bei ENL-Läsionen denen ähnlich sind, die man bei lepromatöser Lepra am Nerven findet.

SCHEID et al. (248) geben an, daß bei ENL offenbar vermehrt Antigen/Antikörper-Komplexe entstehen, die zu einer Vaskulitis der mittleren und kleinen Arterien und Arteriolen führen. Beim Befall der Vasa nervorum könne sich eine vaskulär bedingte Neuropathie entwickeln. Auch KARAT et al. (142) beobachteten eine Vaskulitis der Vasa nervorum während der ENL-Reaktion.

5. DIAGNOSE DER LEPRA

Da die Erkrankung bei uns relativ selten ist, wird bei der Diagnosestellung lange nicht an Lepra gedacht. POWELL (218) gibt Diagnoseverzögerungen von zwei Monaten bis zu zwei Jahren an. LEVIS (164) schreibt, daß vom Ausbruch der Krankheit bis zur Diagnosestellung bei seinen Patienten in den USA durchschnittlich 29 Monate (0 - 245 Monate) verstreichen.

Für die Früherkennung der Lepra ist eine sorgfältige klinische Untersuchung des Erkrankten entscheidend. Deshalb halte ich es für notwendig, die Befunderhebung bei Patienten unter Lepraverdacht ausführlicher zu beschreiben. Zur Sicherung der Diagnose sind jedoch bakteriologische und histologische Untersuchungen notwendig (288, 298).

5.1. Klinische Diagnostik

5.1.1. Anamnese

Bei einer entsprechenden geographischen Anamnese sollte bei neurologischen, dermatologischen oder einer Kombination von neurologischen und dermatologischen Symptomen an Lepra gedacht werden.

5.1.2. Betrachtung der Haut

Beim völlig entkleideten Patienten muß bei gutem Tageslicht auf hypopigmentierte oder erythematöse Macu-

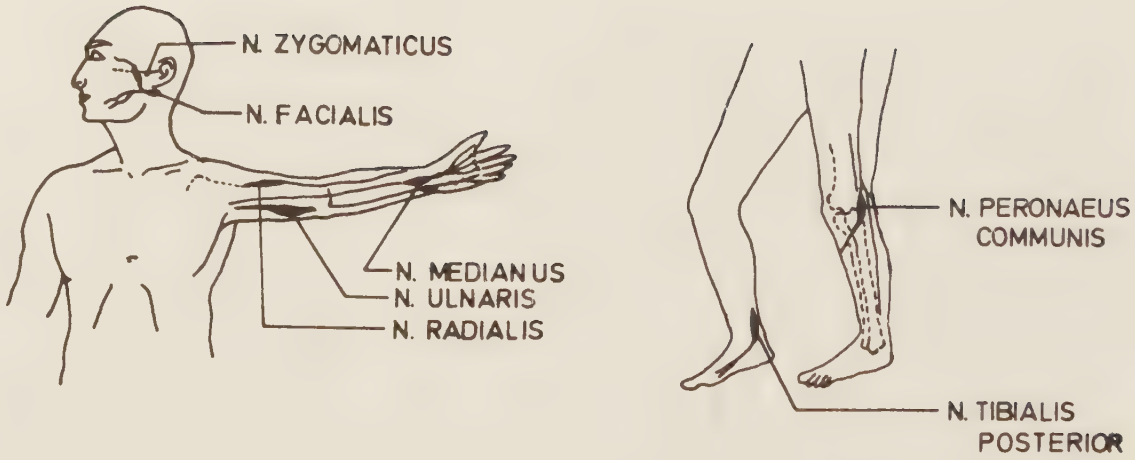
lae und Plaques, Infiltrationen und Nodulae geachtet werden. Die Befunde sollten sorgfältig erfaßt und in einem Körperdiagramm festgehalten werden (28).

5.1.3. Untersuchung der Nerven auf Vergrößerung und Schmerzhaftigkeit

An den oben (Kapitel 3.3.4.) beschriebenen Prädilektionsstellen sind der N. ulnaris, N. medianus, N. radialis (einschließlich des sensiblen Hautastes des N. radialis in Handgelenksnähe), der N. peronaeus (einschließlich des N. peronaeus superficialis im unteren Drittel der Beinaußenseite), der N. tibialis posterior, die supraorbitalen Äste des N. trigeminus, der N. auricularis magnus und die Hautnerven in der Nähe der Hautveränderungen auf Verdickung und Schmerzhaftigkeit zu untersuchen (46, 307).

5.1.4. Untersuchung des Patienten auf Anästhesie

Gesunde und erkrankte Haut wird im Hinblick auf leichte Berührung, Zwei-Punkt-Diskrimination, Schmerz- und Temperaturempfinden untersucht (46, 167). Analgetische Maculae sind pathognomonisch für die Lepra (186). Zur Prüfung der Sensibilität schlagen NAAFS und DAGNE (187) vor, standardisierte Nylonfäden in verschiedener Stärke zu verwenden, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten und um vor allen Dingen eine Therapiekontrolle durchführen zu können.



Zeichnung 2:
Prädilektionsstellen der verdickten peripheren Nerven bei Lepra (nach DASTUR (74))

5.1.5. Suche nach Komplikationen

Die Augen, die Nase, der Larynx und die Testes sollten auf lepromatöse Veränderungen untersucht werden. Ferner achte man auf Zeichen der Lepra-Reaktionen, wie schmerzempfindliche Nerven, ENL, Iritis, Orchitis oder Dactylitis. Ebenso sollte man, besonders an Händen und Füßen, nach schmerzlosen Verletzungen, Verbrennungen und Blasenbildungen suchen (46). Die von den oben genannten Nerven innervierten Muskeln sollten im Hinblick auf Kraft, Muskeltonus, Lähmungen und Kontrakturen getestet werden (36, 46, 292). Auf Ausfälle aufgrund von autonomen Nervenschäden, wie Störung der Schweißsekretion, eingeschränktes Haarwachstum oder periphere Zyanose sollte geachtet werden (46).

5.1.6. Hauttests

Zum Nachweis von Störungen im Bereich der Hautnerven werden die Histaminprobe und die Prüfung der Schweißsekretion mit Hilfe von Metacholinchlorid oder Pilocarpin durchgeführt (247). Diese Tests sind jedoch nur diagnostische Hilfsmittel, es kommt ihnen laut HENTSCHEL (123) keine entscheidende diagnostische Bedeutung zu. WILCOCKS und MANSON-BAHR (319) hingegen sehen vor allen Dingen den Histamintest als wertvoll in der Diagnostik bei primär neuritischer Lepra an. Er würde einen Ausschluß von Hysterie oder von Krankheiten des Zentralnervensystems, wie beispielsweise der Syringomyelie, zulassen.

Histamintest

Ein Tropfen Histaminphosphat oder Histaminchlorhydrat 1 : 1000 wird am Rande eines verdächtigen Hautareals und auf gesunder Haut aufgetragen. Die Haut wird mit einer Nadel angeritzt. Es kann auch 0,1 ml intrakutan injiziert werden. Normal ist die Dreifachreaktion von Erythem, aus dem sich eine Quaddel bildet, gefolgt von einem größeren Reflexerythem (Axonreflex). Bei Lepra und anderen Arten der peripheren Neuritis bildet sich zwar eine Quaddel, aber wegen der pathologischen Veränderungen der vasomotorischen Nerven kein Reflexerythem (38, 319).

Pilocarpintest

0,1 ml Pilocarpinchlorhydrat 1 : 100 wird intrakutan im Lepraherd und an einem Kontrollpunkt in gesunder Haut injiziert. Beide Stellen werden mit Jodstärkelösung angepinselt. Die Haut am gesunden Kontrollpunkt schwitzt und färbt die Stärke blau. Erfolgt keine Schweißreaktion, so weist dies auf Lepra hin (319, 53).

Mecholyltest

Er wird wie der Pilocarpintest ausgeführt und zeigt die gleiche Reaktion (38).

5.1.7. Neurologische Zusatzuntersuchungen

Als neurologische Zusatzuntersuchungen können die Nervenleitgeschwindigkeit gemessen, ein Elektromyogramm angefertigt und eine Muskelbiopsie durchgeführt werden.

5.1.7.1. Messung der Nervenleitgeschwindigkeit
Die Nervenleitgeschwindigkeit wird in den befallenen Nervenanteilen untersucht. Sie ist häufig umschrieben herabgesetzt. Eine diffuse Minderung kommt selten vor (248, 208, 114). Die Messungen der motorischen Leitgeschwindigkeit der Nerven werden auch durchgeführt, um den Verlauf der Neuritis während einer Reaktion zu verfolgen (244).

5.1.7.2. Elektromyographie
Das Elektromyogramm kann auf eine Denervation hinweisen, besonders bei den tuberkuloiden und dimorphen Formen (248, 138).

5.1.7.3. Muskelbiopsie
Muskelbiopsien der entsprechenden Muskeln zeigen vorwiegend eine neurogene Faseratrophie, seltener findet man nach SCHEID (248) myositische Veränderungen.

SLOTWINER et al. (282) untersuchten die Histologie der Muskelveränderungen bei Lepra genauer.

Bei den Muskelfasern fanden sie eine segmentale Atrophie, eine Achsenknickung der atrophischen Fasern und strukturelle Veränderungen des Sarkoplasmas: fleckige Veränderungen, Phagozytose, vakuoläre Veränderungen, "Target"-Fasern und eine Basophilie.

Die Kerne des Sarkolemms der basophilen Fasern waren zentralisiert und zeigten eine Bläschenbildung (sogenannte aktivierte Kerne).

Das endomysiale und perimysiale Bindegewebe und die histochemisch dargestellte motorische Endplatte zeigten keine Veränderung.

Die Muskelspindeln zeigten eine intrafusale Entzündung ohne Veränderung der intrafusalen Muskelfasern.

Um die intramuskulären Blutgefäße waren Granulome angelagert.

Die intramuskulären Nerven wiesen perineurale Granulome, eine intraneurale Entzündung und eine Aufsplitterung der Myelinscheiden auf.

5.2. Bakteriologische Untersuchungen

Zum Nachweis des Erregers werden die epidermale Skarifikation und Nasenschleimhautabstriche durchgeführt. Wegen der günstigen Resistenzlage gelingt bei der tuberkuloiden Lepra der Erregernachweis aus der Haut oder dem Nasensekret nicht immer.

5.2.1. Epidermale Skarifikation

Der lepromatöse Herd wird angeritzt, Gewebesaft ausgepreßt und nach Ziehl-Neelsen gefärbt (38). Verwechslung mit unspezifischen säurefesten Saprophyten ist möglich (38). SCHALLER (247) schreibt, daß Hautpräparate von mindestens 6 verschiedenen Stellen, wie Ohren, Nase,

Ellenbogenregion, sowie Gesäß im Falle der lepromatösen oder dimorphen Formen und am Rande der Läsionen bei den tuberkuloiden oder indeterminierten Formen gewonnen werden sollten.

5.2.2. Nasenschleimhautabstriche

Die Nasenschleimhaut ist besonders bei lepromatöser Lepra sehr bakterienhaltig. Deshalb sind bei dieser Form Nasenschleimhautabstriche in der Diagnostik sehr wichtig. Es können auch sogenannte "Noseblows" durchgeführt werden: der Patient wird aufgefordert, ein Nasenloch auszublasen. Das erhaltene Sekret wird wie oben gefärbt (123).

5.3. Histologische Untersuchung

5.3.1. Hautbiopsie

Diese Biopsie erfolgt aus einer verdächtigen Hautstelle. Sie sollte aus dem aktivsten Teil der Läsion genommen werden, dort wo sich ein Erythem oder eine Infiltration zeigt. Dies ist üblicherweise am Rande der Läsion der Fall (118). Dabei kann der Erreger nachgewiesen und die Gewebsreaktion dargestellt werden. Die histologische Untersuchung ist zur Klassifikation unabdingbar (123). Allerdings ist die Beurteilung der histologischen Gewebereaktion schwierig, sie erfordert Erfahrung und große Sorgfalt (247). Bei Patienten mit tuberkuloider Lepra wird in Mittel-

europa häufig die histologische Fehldiagnose Sarkoidose gestellt (38).

5.3.2. Nervenbiopsie

Sind keine typischen Hautläsionen vorhanden, wie bei der primär neuritischen Lepra, so ist die Histologie der Biopsie eines peripheren Nervens wichtig. Beispielsweise wird Gewebe des oft verdickten Abschnitts des Ramus superficialis nervus radialis entnommen (290, 212). Nach einer Arbeit von PEARSON und WEDELL (212) führt eine Biopsie dieses Nervens am Handgelenk nicht zu einer Einbuße des Berührungsempfindes im biopsierten Bereich und nicht zu einer Beschleunigung der Nervenzerstörung.

PANDYA (203) entnahm bei 49 Patienten mit der klinischen Diagnose Lepra jeweils Biopsien aus befallenen Hautstellen, aus peripheren Nerven und aus der glatten Muskulatur der Scrotalhaut (Tunica dartos (47)). Bei 50 % der Hautbiopsien, bei 53 % der Biopsien der glatten Muskulatur, jedoch bei 85 % der Nervenbiopsien konnte er histologisch die Diagnose Lepra bestätigen. Dies zeigt die große Bedeutung der Nervenbiopsie für die Diagnosesicherung bei Lepra.

5.4. Immunologische Diagnostik: Der Lepromintest

Der im Kapitel Immunologie (2.10.5.) beschriebene Lepromintest leistet bei der Diagnosestellung nur eine geringe Hilfe. Er wird hauptsächlich zur Klassifikation benötigt. Er kann nicht als diagnostisches Kri-

terium verwendet werden, da Kreuzreaktionen mit anderen Mykobakterin vorkommen können (46). Vor allem fällt er auch positiv bei Patienten aus, die tuberculin-positiv sind, und nach BCG-Impfungen (269).

6. DIFFERENTIALDIAGNOSE DER NEUROLOGISCHEN MANIFESTATIONEN DER LEPRA

In die Differentialdiagnose der leprösen Neuritis sind eine Vielzahl neurologischer Krankheitsbilder miteinzubeziehen.

6.1. Veränderungen des Rückenmarks

In nahezu allen Arbeiten wird als erste Differentialdiagnose die Syringomyelie angeführt (27, 42, 46, 60, 67, 211, 243, 248, 249, 250, 252, 319). Die sehr seltene Erkrankung kann durch ihre Sensibilitätsstörungen mit der Lepra verwechselt werden. Sie zeigt ebenfalls dissoziierte Empfindungsstörungen, die jedoch mehr oder weniger segmental oder halbseitig angeordnet sind, wohingegen diese bei der Lepra eher fleckförmig sind. Ferner ist die Syringomyelie gegenüber der Lepra durch spastische Symptome, besonders an den unteren Extremitäten, außerdem durch Atrophien und Skelettanomalien (Kyphoskoliose und Arthropathien) gekennzeichnet. Bei der Syringomyelie findet man keine Verdickungen der peripheren Nerven und keine Störungen der Nervenleitgeschwindigkeit. Ferner lassen sich bei ihr die Sehnenreflexe der oberen Extremität nicht mehr auslösen, während sie bei der Lepra vorhanden sind. Eine lumbale Syringomyelie, welche dann zu neurotrophischen Veränderungen an den Beinen führt, ist extrem selten.

6.2. Hereditäre sensible Neuropathien, Typ I und Typ II

Diese seltenen hereditären (Typ I autosomal dominant, Typ II autosomal rezessiv) Krankheitsbilder sind ebenfalls durch Störungen des Schmerz- und Temperaturempfindens gekennzeichnet und können zu trophischen Ulzera und Verstümmelungen, besonders der Beine, führen (109). Sie setzen in früher Kindheit oder im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt ein. Auch hier treten im Gegensatz zur Lepra keine schmerzhaften, verdickten Nerven auf (42, 46, 81, 319).

6.3. Periphere Läsionen

6.3.1. Hypertrophische Polyneuropathien

Die folgenden Krankheitsbilder sind extrem selten, sie müssen jedoch in der Differentialdiagnose erwähnt werden, da sie ebenfalls zu verdickten peripheren Nerven führen (109, 138). Als wichtigstes Unterscheidungsmerkmal gegenüber diesen hypertrophischen Polyneuropathien gelten die bei der Lepra meist erhaltenen Muskeleigenreflexe und das erhaltene Vibrationsempfinden. Auch die Tiefensensibilität bleibt erhalten, außer es wurden größere Nerven zerstört (248).

6.3.1.1. Charcot-Marie-Tooth-Krankheit

Die häufigere Form dieser peripheren Neuropathie wird als autosomal dominante Krankheit vererbt. Distale Schwäche und Muskelschwund an der unteren Extremität

beherrschen das Bild. Die Sehnenreflexe sind erloschen. Ein Pes cavus ist häufig zu finden. Die Nervenbiopsie zeigt ein charakteristisches Bild (46, 60, 176).

6.3.1.2. Dejerine-Sottas-Krankheit
Diese Krankheit kann bereits vor der Geburt, im Kleinkind- oder Kindesalter beginnen. Es handelt sich um eine autosomal-rezessiv vererbte schwere gemischte Polyneuropathie, die mit einer symmetrischen Schwäche der Peronaeus- und anderer distaler Muskeln beginnt, später jedoch auch proximale Muskeln befällt. Im Gegensatz zur Lepra ist die Eiweißkonzentration im Liquor stark erhöht. Die Nervenbiopsie ist charakteristisch bei dieser Erkrankung (46, 81, 176).

6.3.1.3. Refsum-Krankheit
Die Refsum-Krankheit geht auf einen autosomal rezessiv vererbten Defekt im Abbau der Phytansäure zurück. Aufgrund der damit vergesellschafteten anderen Symptome, wie Retinitis pigmentosa, Gliedmaßenataxie, Schwerhörigkeit oder Skelettanomalien ist diese hypertrophische Polyneuropathie klinisch von der Lepra zu unterscheiden. Eine Eiweißerhöhung im Liquor ist obligat. Aus der Erhöhung der Phytansäure im Serum kann die Diagnose gesichert werden (248).

6.3.2. Metabolische Störungen

6.3.2.1. Diabetes mellitus
Die Polyneuropathie bei Diabetes mellitus zeigt sich

distal betont als symmetrisches, vorwiegend sensibles Syndrom, proximal eher als asymmetrisches Syndrom oder als Mischbild (109). Die differentialdiagnostische Abgrenzung der Polyneuropathie erfolgt vor allen Dingen durch die Allgemeinsymptome des Diabetes mellitus und die Erhöhung des Blutzuckers. Auch wenn ein Patient an Diabetes erkrankt ist, darf man andere Ursachen einer Polyneuropathie nicht völlig außer acht lassen, da Diabetes und Lepra zusammen bei einem Patienten vorkommen können (32, 67).

6.3.2.2. Porphyrie

Atypisch verteilte Sensibilitätsstörungen zeigt die Porphyrie-Polyneuropathie. Sie läßt sich jedoch durch den charakteristischen Harnbefund und mittels des Schwartz-Watson Tests leicht zuordnen (109). Außerdem zeigt sich die Porphyrie im Gegensatz zur Lepra als akute Erkrankung mit schlaffen Lähmungen und Reflexverlust. Im Vordergrund stehen die motorischen Lähmungen und nicht die Sensibilitätsausfälle wie bei Lepra (60).

6.3.3. Toxische Polyneuropathien

Von den vielen aufgrund von Toxinen verursachten Polyneuropathien werden als Differentialdiagnose zu Lepra vor allen Dingen Alkohol (67, 243), Arsen (67, 243), Blei (243) und Quecksilber (211) erwähnt.

6.3.3.1. Alkohol

Bei der Alkoholkrankheit tritt eine symmetrische gemischte Form der Polyneuropathie auf. Die Diagnose

dürfte aufgrund von Miterkrankungen der anderen Organsysteme, wie dem Zentralnervensystem, der Leber, dem Magen-Darm-Trakt und der Muskulatur gestellt werden (109).

6.3.3.2. Arsen

Chronische Arsenaufnahme führt zu einer symmetrischen gemischten Polyneuropathie. Befunde an den Nägeln (Mees'sche Streifen), gastrointestinale Symptome, Hautveränderungen (Hyperkeratose an Händen und Füßen), Haarausfall, Leukopenie und hyperchrome Anämie weisen auf die Verdachtsdiagnose Arsenvergiftung hin. Bestätigt wird die Diagnose durch den Nachweis des Arsenspiegels in Urin, Nägeln und Haaren. Noch nach Jahren kann das Arsen in Knochen, Haaren und Nägeln nachgewiesen werden. Es ist auch eine sorgfältige Anamnese zu erheben, in der der Patient nach Kontakt mit arsenhaltigen Farben, Konservierungs- oder Schädlingsbekämpfungsmitteln in der Landwirtschaft oder im Weinbau befragt wird (67, 109, 128).

6.3.3.3. Blei

Die Bleipolyneuropathie ist vorwiegend motorisch und tritt besonders an Hand- und Fingerstreckern auf. Ein klassisches Syndrom bei Erwachsenen ist die Fallhand aufgrund einer Radialisparese. Am Zahnfleisch kann ein Bleisaum sichtbar sein. Der Patient hat eine hypochrome Anämie mit basophil getüpfelten Erythrozyten. Die Serum- und Urinwerte für Blei sind stark erhöht, im Urin sind auch die Delta-Aminolävulinsäure und die Koproporphyrine erhöht (109, 128).

6.3.3.4. Quecksilber

Die Belastung des Organismus mit Quecksilber führt zu einer vorwiegend sensiblen, distal betonten symmetrischen Polyneuropathie. Bei Landwirten, die entsprechend behandeltes Saatgut mit den Händen aussäen, können bevorzugt die Arme betroffen sein. Die Verdachtsdiagnose stellt sich, wenn auch die Niere, die Haut oder die Schleimhaut und das Zentralnervensystem Krankheitssymptome zeigen. Die Diagnose wird durch den Nachweis der vermehrten Quecksilberausscheidung im Urin, gegebenenfalls nach Provokation mit D-Penicillamin, gestellt (248).

6.3.4. Polyneuropathien aufgrund von Vitaminmangel, beziehungsweise Fehlernährung

Es ist bekannt, daß Vitaminmangelerkrankungen, besonders in den Tropen, zu Polyneuropathien führen. In der Differentialdiagnose zu Lepra muß an Mangel an Vitamin B - Komplex (besonders Niacin), Vitamin B 1 - Mangel, B 6 - Mangel und an B 12 - Mangel gedacht werden.

Thiamin (B 1) - Mangel tritt bei kohlehydratreicher und fettarmer Kost, bei Alkoholismus und bei Diabetes auf. Er tritt auch in Ländern auf, in denen (polierter oder geschälter) Reis das Hautnahrungsmittel ist. Die B 1 - Mangelerkrankung wird als Beriberi bezeichnet. Niacinmangel tritt besonders bei Eiweißfehlernährung, wie sie in Gegenden mit überwiegender Maisnahrung vorkommen kann, auf. B 6 - Mangel findet man bei Patienten unter Isoniazid-Therapie wegen Tuberkulose und B 12 - Mangel bei Patienten mit perniziöser Anämie. Bei B 12 - Mangel können die neurologischen Symptome bereits vor der Anämie auftreten.

Diese vorgenannten Mangelerkrankungen sind ebenfalls durch ihre Beteiligung anderer Organsysteme und ihre spezifische Labordiagnostik von der Lepra abzugrenzen (128, 211, 239, 243, 247).

BRYCESON und PFALTZGRAFF (46) nennen in der Differentialdiagnose zu Lepra auch die Nigerianische "ataktische Neuropathie". Diese periphere Neuropathie tritt in Westafrika auf und ist durch die Ernährung mit Cassava oder anderen zyanidhaltigen Früchten bedingt. Sie ist im Gegensatz zu Lepra durch eine Ataxie gekennzeichnet und kann mit einer Optikusatrophie einhergehen (46, 109).

6.3.5. Infektiöse Polyneuropathien

Zu denken ist auch an die idiopathische Polyneuritis vom Typ Guillain-Barré. Es zeigen sich vorwiegend symmetrische motorische Ausfälle, häufig treten Hirnnervenlähmungen und Augenmuskelparesen auf. Eine rein sensible entzündliche Polyneuritis kommt nicht vor. Das Gesamteiweiß im Liquor ist erhöht. Eine Abgrenzung zur Lepra erfolgt aus dem klinischen Bild und dem Nachweis des Lepra-Erregers (217, 239).

6.3.6. Paraneoplastische Polyneuropathien

Die paraneoplastische Polyneuropathie ist eine der häufigsten neurologischen Komplikationen bei malignen

Erkrankungen, die nicht durch direkte Einwirkung auf das Nervensystem zustande kommt. Man unterscheidet im allgemeinen drei Formen: eine rein sensible, eine rein motorische und eine gemischt sensomotorische Form. Die neurologischen Symptome können bereits vor dem Manifestwerden des Primärtumors in Erscheinung treten. Am häufigsten tritt diese Polyneuropathie bei Bronchialkarzinomen auf. Sie ist jedoch auch schon bei Mamma-, Ovarial-, Uterus-, Cervix-, Ösophagus-,Magen-, Kolon-, Pankreas- und Blasenkarzinom, sowie beim Seminom beobachtet worden (190, 211).

6.3.7. Vaskuläre Polyneuropathien

BROWNE (42) weist darauf hin, daß bei Lepra auch neurologische Ausfälle vaskulärer Genese auszuschließen sind.

6.3.7.1. Sklerodermie

LAPIDO (160) beschreibt eine Patientin mit Sklerodermie, die aufgrund der Beteiligung der peripheren Nerven als Leprakranke therapiert worden war. Diese Patientin war aufgrund der verdickten Nerven und der bestehenden Haut- und Gelenkveränderungen in ein Leprosarium eingewiesen worden. Die Histologie der Hautbiopsie zeigte jedoch die richtige Diagnose.

6.3.7.2. Periarteriitis nodosa

Die Periarteriitis nodosa kann wie die Lepra zu neurotrophischen Störungen führen, wobei es sich um ödematöse

Schwellungen, vereinzelt auch um Ulzerationen und Gangränbildung handelt. Die Diagnose der Periarteriitis nodosa wird durch die typische Vaskulitis in einer Biopsie des befallenen Nervens oder des Muskels gestellt (128, 190, 243).

6.3.8. Amyloid-Polyneuropathie

Die primäre Amyloidose ist eine Erkrankung, die in der Differentialdiagnose zu Lepra auch in Erwägung gezogen werden muß (60, 138). Bei der Amyloid-Polyneuropathie ist wie bei Lepra vornehmlich das Schmerz- und Temperaturempfinden betroffen. Die befallenen Nerven können auch verdickt sein. Es kann ebenfalls zu vegetativ trophischen Störungen mit Malum perforans kommen. Im Gegensatz zu Lepra fehlen jedoch bei der Amyloidpolyneuropathie die Sehnenreflexe, der Eiweißgehalt des Liquors ist erhöht; es zeigen sich meist Symptome von Seiten des Gastrointestinal-Traktes, des Herzens und der Augen. In der Suralisbiopsie wird Amyloid bei Kongorotfärbung im polarisierten Licht nachgewiesen (60, 109).

6.3.9. Polyneuropathie bei Sarkoidose

Bei der Sarkoidose kann eine periphere Neuropathie auftreten, die jedoch im Gegensatz zur Lepra keine Nervenverdickungen aufweist (319).

6.3.10. Ulcero-osteolytische Neuropathie

ANDERSON und SCHORN (7) grenzen eine Ulcero-osteolytische Neuropathie von der Lepra ab. Diese Diagnose umfaßt eine periphere sensible Neuropathie, trophische Ulzera an den unteren Extremitäten und eine schmerzlose Zerstörung der Knochen und Gelenke am Bein (8). Chronischer Alkoholismus, Mangelernährung und lokale Traumata scheinen zu diesem Bild beizutragen.

ISAACSON (131) beschreibt 6 Fälle mit dem gleichen Krankheitsbild und nennt es "Idiopathic neurotrophic feet".

6.4. Traumatische Nervenläsionen

Eine traumatische Schädigung eines peripheren Nerven kann zu ähnlichen Störungen der Sensibilität oder der Motorik führen, wie man sie bei Lepra findet.

6.5. Kompressionsschäden

BROWNE (42) gibt an, daß Kompressionsschäden kleiner Nerven häufiger sind, als man allgemein annimmt. Sie sollten wie das Karpal- oder Tarsaltunnelsyndrom nicht mit Lepra verwechselt werden.

Eine Halsrippe, die zu einer Armplexusneuralgie geführt hat, kann ein lepraähnliches Bild am Arm hervorbringen (60). In diesem Fall führt das Röntgenbild

und möglicherweise ein knochenharter Palpationsbefund zur Diagnose (121).

Eine der häufigeren Formen der Kompressionssyndrome ist die Meralgia paraesthetica. Es handelt sich um eine mechanische Läsion des Nervus cutaneus femoris lateralis, wo er durch das Ligamentum inguinale hindurchtritt, beziehungsweise die Fascia lata mediokaudal der Spina iliaca anterior verläßt. Sie ist durch schmerzhafte Mißempfindungen an der Außenseite des Oberschenkels charakterisiert (121). Kommen noch eine Herabsetzung der Sensibilität, Haarausfall und eine Neurodermitis hinzu, so kann irrtümlicherweise Lepra diagnostiziert werden (42, 67, 78, 319).

6.6. Sonstige Erkrankungen

6.6.1. Tumoren der Nerven

Tumoren des Nerven, wie Neurinome und die Neurofibrome bei Morbus Recklinghausen, können manchmal den verdickten Nerven bei Lepra ähneln. Die sicherste Diagnose ist in diesen Fällen die explorative Operation (67, 319).

6.6.2. Lymphomatoide Granulomatose

GARCIA et al. (106) beschreiben eine Patientin mit einer multiplen Mononeuropathie und anästhetischen granulomatösen Hautläsionen bei lymphomatoider Granulomatose. Dieses Krankheitsbild könnte ihrer Meinung nach auch mit Lepra verwechselt werden. Es zeigt jedoch, außer an

der Haut und an den peripheren Nerven auch Symptome an der Lunge, der Niere und dem Zentralnervensystem (121).

6.6.3. Tabes dorsalis

Bei Tabes dorsalis treten durch die Schädigung der Hinterwurzeln und Hinterstränge sensible Reiz- und Ausfallserscheinungen (anästhetische Herde) auf. Diese Erkrankung wird von Pupillenstörungen und Ausfällen der Tiefensensibilität begleitet, und ist dadurch von Lepra abzugrenzen (217, 248). Die Anästhesie der Füße kann auch bei Tabes zu trophischen Ulzera und Veränderungen der Weichteile und Knochen führen (67, 249, 319).

6.6.4. Raynaud Krankheit

Verhältnismäßig einfach ist die Abgrenzung der Lepra von anderen trophischen Erkrankungen, die sich bei Zirkulationsstörungen herausbilden, wie beispielsweise der Raynaudkrankheit. Dabei kommen keine konstanten Sensibilitätsstörungen vor. Wenn die trophischen Störungen an den Akren besonders ausgeprägt sind, findet man die charakteristische Anästhesia dolorosa. Die ausgeprägten Schmerzen sollten die Krankheit von Lepra unterscheiden lassen, außerdem tritt keine Vergrößerung oder Druckschmerzhaftigkeit peripherer Nerven auf (67, 27).

6.6.5. Poliomyelitis

Poliomyelitis kann in seltenen Fällen eine Differentialdiagnose darstellen. Die motorischen Ausfälle ähneln manchmal denen der Lepra, jedoch ist die Sensibilität gewöhnlich nicht herabgesetzt (42).

7. THERAPIE

7.1. Medikamentöse Therapie der Grunderkrankung

7.1.1. Chaulmoograöl und andere pflanzliche Stoffe

Da Lepra eine seit altersher bekannte Erkrankung ist, wurden zu verschiedenen Zeiten und in verschiedenen Ländern eine Vielzahl von Pflanzen mit zweifelhaftem Erfolg in der Therapie angewandt (64, 195).

In großem Umfange jedoch wurden bis in die neuere Zeit Chaulmoograöl und seine Ester verwendet (247). LEVY (165) bestätigte 1965, daß Chaulmoogra-Derivate antimikrobielle Kräfte gegen Mycobacterium leprae entfalten, und auch BROWNE (42) nennt diese Stoffe die ersten ernstzunehmenden Medikamente in der Lepratherapie.

7.1.2. Die Sulfone

Die medikamentöse Therapie erfolgt seit 1940 durch die Anwendung von Sulfonen in verschiedenen Derivaten und Handelsformen (DDS, Dapsone, DADPS, Homosulpha, Avosulfon, Disulphon). Ihre Wirkung geht auf die Anwesenheit, beziehungsweise Freisetzung von Di-amino-diphenylsulfon (DDS) zurück (99). Der Beginn der Chemotherapie ist Noel RIST, William FELDMANN und G.H. FAGET zu verdanken (99).

Die Therapie mit Sulfonen sollte einschleichend und besonders bei der lepromatösen Lepra mit niedrigen Dosie-

rungen beginnen (38). Sie kann oral erfolgen. Bei ungenügender Patientenkooperation gibt es Depotpräparate, die intramuskulär gegeben werden können (38). Über die genaue Medikamentenmenge und Therapiedauer sind in der Literatur allerdings sehr unterschiedliche Angaben zu finden (38, 46, 244, 299, 319).

SABIN und SWIFT (244) schlagen als Anfangsdosis 25 mg zweimal pro Woche vor, dann eine ansteigende Dosis bis nach 2 Monaten eine Dosis von 100 mg Dapson zweimal wöchentlich erreicht ist. Bei tuberkuloider Lepra wird diese Dosis 2 Jahre über das Verschwinden aller klinischen und bakteriologischen Aktivitätszeichen gegeben. Bei dimorpher Lepra wird die Dosis auf 100 mg drei- bis viermal wöchentlich erhöht und nach dem Krankheitsstillstand noch für 10 Jahre gegeben. Patienten mit lepromatöser Lepra werden lebenslänglich mit 100 mg Dapson sechsmal wöchentlich therapiert (244).

Die WHO schlägt nach TOUW et al. (296) vor, tuberkuloide Lepra noch 1 1/2 Jahre, indeterminierte Lepra drei Jahre und Borderline lepromatöse und lepromatöse Formen für 10 Jahre nach Krankheitsstillstand oder für immer zu behandeln.

In diesen Dosierungen scheint Di-amino-diphenylsulfon (DDS) bakteriostatisch zu wirken (42, 179). Es reduziert innerhalb von 3 bis 8 Monaten die Anzahl der morphologisch intakten, das heißt vermehrungsfähigen Mykobakterien in den Ausstrichen auf 0. In den peripheren Nerven, im Knochenmark und in anderen inneren Organen können lebensfähige Bakterien weiterleben (42). Es ist nicht si-

cher, ob DDS die Abstossung der Bakterien beeinflußt. Es wird jedoch angenommen, daß es die Neubildung bakterienhaltiger Taschen in der Tiefe hemmt (42). Eine Heilung in dem Sinne, daß der Kranke durch die Dapsontherapie völlig von seinem Leiden befreit wird, erfolgt nicht (99). Die Therapie erfolgt also solange, bis ein Inaktivitätsstadium der Krankheit erreicht, beziehungsweise aufrecht erhalten werden kann.

Während der Therapie mit Sulfonen treten selten Nebenwirkungen auf, wenn das Medikament in den empfohlenen Dosierungen angewandt wird (46). Möglich sind eine Methämoglobinbildung, Zyanose, Dyspnoe, hypochrome Anämie, gastrointestinale Beschwerden, selten, aber dann schwere Psychosen, Albuminurie, Hautveränderungen, wie morbilliforme Exantheme, Erythema exsudativum multiforme oder medikamentöses Lyell-Syndrom und schwere hämolytische Anämien bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel. KOLLER et al. (150) und GUTTMANN et al. (116) beschreiben als seltene Komplikation eine periphere Neuropathie vom motorischen Typ, die möglicherweise auf eine langsame Acetylierung des Dapsons bei einigen Patienten zurückgeht. MAURUS (175) hält Dapson für ein Medikament, das während der Schwangerschaft ohne Gefahr für den Feten angewendet werden kann.

Eine mögliche Auswirkung jeder antileprösen Therapie ist, daß Lepra-Reaktionen auftreten können. Diese müssen dann adäquat therapiert werden, wie später (Kapitel 7.2.) noch beschrieben wird.

Leider sind in den vergangenen 20 Jahren sulfonresistente Leprastämme aufgetreten (5, 18, 30, 101, 210, 304).

TRAUTMAN (299) spricht davon, daß eine sekundäre Resistenz der Leprabakterien gegen Dapson bei 10 % der Patienten erwartet werden kann, die wegen lepromatöser Lepra behandelt werden. BAOHONG (18) nennt eine ähnliche Zahl, nämlich 5 bis 9 %. Eine gute Übersicht über den Stand der Sulfonresistenz gibt PEARSON (209).

Mittlerweile wurde auch von verschiedenen Autoren eine primäre Sulfonresistenz beschrieben (30, 166, 304).

7.1.3. Rifampicin

Rifampicin ist ein bakterizides Tuberkulostatikum, das auch in der Lepra-Therapie verwendet wird. Die Abtötung der Lepra-Erreger erfolgt unter Rifampicin sehr schnell. Nach 4 Wochen Therapie fanden amerikanische Forscher (303) nahezu keine lebenden Erreger mehr in den Hautabstrichen. Dabei war die Absterberate der Bakterien im Mäusepfotenversuch bei LL und BL die gleiche, jedoch bei BL verschwanden die abgetöteten Erreger schneller aus dem Gewebe. Unter Dapson-Therapie hingegen erfolgte die Abtötung der Bakterien langsamer. Der Nachteil des Rifampicins ist, daß es sehr teuer ist und somit in den armen Ländern aus Kostengründen nicht verschrieben werden kann.

Bei kontinuierlicher Einnahme können Nebenwirkungen von Seiten des Hautorgans (Pruritus, thrombozytopenische Purpura), des Magen-Darm-Traktes (Appetitverlust, Nausea,

Abdominalschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe) und der Leber (Hepatitis) auftreten. Bei ausschließlich intermittierender Anwendung (ein- bis zweimal pro Woche) sind ein influenzaähnliches Bild mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Benommenheit und Gliederschmerzen, Kollaps, Schock, hämolytische Anämie und Niervenversagen beobachtet worden. Es kann auch zur Induktion arzneimittelabbauender Enzyme und damit zur Unwirksamkeit von Kontrazeptiva kommen (111). Diese letztgenannten Nebenwirkungen sind unwahrscheinlich in der Lepratherapie, wenn Rifampicin dreimal wöchentlich oder nur einmal im Monat gegeben wird (111).

7.1.4. Thioharnstoffe

Thiambutosin ist ein wichtiges Antileproticum. Es ist bakteriostatisch, wirksam wie Dapson, arm an Nebenwirkungen, aber teurer als Dapson. Es wird besonders bei Sulfonunverträglichkeit, Psychosen, langdauernden Leprareaktionen oder bei lepröser Neuritis verwendet (46). Es reduziert die Häufigkeit der schweren Nervenläsionen und scheint zu einer schnelleren Erholung des Nervens beizutragen (309).

7.1.5. Clofazimin

Clofazimin (Lampren, B 663) kann bei der lepromatösen Lepra, bei Lepraneuritis und während der Leprareaktionen angewandt werden (3, 38). TOLENTINO et al. (295) fanden, daß unter Clofazimin-Therapie weniger häufig Lepra-Reaktionen auftreten, als unter Dapson-Therapie. KARAT et al.

(143) hingegen fanden bei beiden Medikationen die gleiche Inzidenz an Reaktionen.

Wichtig zu erwähnen ist, daß Clofazimin bei lepromatösen Fällen mit echter, am Inokulationsmodell nachgewiesener Sulfonresistenz eine gute Wirkung zeigt (3, 145). Dieses Medikament kann auch bei Sulfon- und Thiambutosinunverträglichkeit angewendet werden (125).

Nachteil dieser Behandlung sind wieder die höheren Kosten und die Nebenwirkungen. Einmal sind abdominelle Beschwerden (Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe) und zum anderen die ausgeprägte Rotfärbung und schiefergraue Hyperpigmentierung der Haut, sowie die Nachdunkelung der leprösen Hautläsionen zu erwähnen (42, 46).

7.1.6. Kombinationspräparate

Da sich unter der Monotherapie mit Sulfonen - analog zur Tuberkulose-Therapie - resistente Leprastämme entwickelt haben, wurden andere Präparate als Dapson in die Therapie eingeführt, beziehungsweise Medikamentenkombinationen verwendet (179). Der Vorteil der Kombinationen ist, daß verschiedene Wirkungsmodi der verwendeten Substanzen das Bakterium angreifen (99). Es werden Kombinationen von zwei, vier oder am häufigsten von drei Stoffen verwendet (99). FREERKSEN und ROSENFELD (100) verwendeten Kombinationen von Rifampicin (RMP), Isoniazid (INH), Prothionamid (PTH) und Diaminodiphenylsulfon (DDS) und gingen dann zu einer Kombination von INH, PTH und DDS über. Manche Patienten werden jedoch auch mit anderen Substanzkombinationen, jeweils unter Einschluß von RMP

therapiert. MIKHAILOW und DIMITROVA (180) verwendeten bei ihren Patienten DDS und Thiambutosin.

ROHDE (236) vergleicht Patienten unter Monotherapie mit DDS mit solchen unter Kombinationstherapie von RMP, PTH und einer Trimethoprimsulfonamid-Präparation. Dabei zeigte die Kombinationstherapie deutlich bessere Erfolge, sogar ein stark ausgeprägtes Löwengesicht erfuhr eine merkliche Rückbildung. Andere Autoren kombinieren bei Patienten mit LL oder BL ein Sulfonpräparat nur mit Rifampicin und erzielten damit gute Erfolge (56, 159). WATERS et al. (310) fanden in ihrer Studie, daß eine Therapie mit Rifampicin und Dapson die Zahl der persistierenden Leprabakterien bei Patienten mit LL weit mehr reduzierte als die alleinige Therapie mit Dapson (310).

7.1.7. Probleme der Lepratherapie, Therapieempfehlungen der WHO

BRYCESON und PFALTZGRAFF (46) sagen, daß die ideale Kombination von Medikamenten und die ideale Dauer der Medikation noch nicht gefunden wurden. Die Resistenz der Bakterien bei lepromatösen und Borderline lepromatösen Patienten ist deshalb so bedeutend, weil damit teurere und toxischere Medikamente als Dapson verwendet werden müssen.

Um die Entwicklung einer sekundären Resistenz der Bakterien gegenüber Dapson zu verhindern, empfiehlt die WHO (322), im Gegensatz zu anderen Autoren: Die Dapson-Therapie sollte mit voller Dosis begonnen und ohne Unter-

brechung fortgeführt werden. Bei LL-, BL- und BB-Fällen sollte von Anfang an eine Kombinationstherapie verwendet werden. Dapson in der Dosis von 6 - 10 mg/kg Körpergewicht pro Woche bleibt die Basis der Therapie. Dies bedeutet 50 - 100 mg täglich bei Erwachsenen, entsprechend weniger bei Kindern. Falls Dapson-Injektionen bevorzugt werden, gibt man entweder 300 - 400 mg zweimal wöchentlich oder 600 mg einmal wöchentlich. Bei TT, BT und indeterminierten Fällen ist eine Dosis von 50 mg täglich ausreichend. Bei Kombinationen wird Dapson (volle Dosis) und Clofazimin (100 mg täglich oder 100 mg dreimal wöchentlich) für vier bis sechs Monate, dann wird Dapson (volle Dosis) allein gegeben. Es kann auch Dapson mit 300 bis 600 mg Rifampicin täglich für mindestens 2 Wochen verabreicht werden.

Der Verdacht auf eine sekundäre Sulfon-Resistenz ist gegeben, wenn ein Patient klinisch und bakteriologisch entgleist. Dann sollte auf eine Kombinationstherapie übergegangen werden. Wenn möglich, sollte ein Resistenztest bei Mäusepfoteninokulation durchgeführt werden. Als Kombination wird 600 mg Rifampicin mit 100 mg Clofazimin täglich für 2 bis 3 Monate, dann eine Fortsetzung mit Clofazimin vorgeschlagen (WHO, 322).

Um eine Vorstellung über die Kostenrelation zu geben, möchte ich die Angaben von BRYCESON und PFALTZGRAFF (46) anführen. Im Jahre 1979 kostete ein Monat Therapie mit Dapson 5 Pence, mit Clofazimin 50 Pence, mit Thiambutosin 50 Pence und mit Rifampicin 2 500 Pence.

7.2. Therapie der Leprareaktionen

Die Therapie dieser Komplikation richtet sich nach ihrem Schweregrad (247). Sie wird auch von den verschiedenen Instituten sehr unterschiedlich gehandhabt. Je nach Ausmaß der Reaktion muß die antilepröse Therapie reduziert oder eingestellt werden, und eine Therapie mit Acetylsalycilsäure, Chloroquin, Clofazimin, Antimonpräparaten, Thalidomid oder Cortison eingeleitet werden (247, 319). Andere Autoren hingegen plädieren dafür, die antilepröse Therapie in jedem Falle beizubehalten (310).

Sehr unterschiedlich wird in der Literatur die Wirkung des Clofazimin bei Leprareaktionen beurteilt. IMKAMP (130) fand dieses Medikament bei Typ 1 - Reaktionen nicht wirksam. PLOCK und LEIKER (216) verwendeten Lampren bei ENL und stellten eine Besserung dieser Reaktion fest, allerdings erst nach einer Latenzphase von einigen Monaten. TRAUTMAN (299) hingegen spricht von einem beträchtlichen Erfolg des Lamprens bei ENL, das darüber hinaus - im Gegensatz zu Steroiden und Thalidomid - noch eine spezielle Wirkung auf M. leprae hat.

Etwas ausführlicher möchte ich auf das seit 1964 bei Leprareaktionen, besonders bei ENL, verwendete Thalidomid eingehen (274). In einer Doppelblindstudie zeigten SHESKIN und CONVIT (272) bei 51 % der Patienten unter Thalidomid-Therapie eine komplette Unterdrückung der Reaktion, bei insgesamt 92 % eine Besserung und bei keinem Patienten eine Verschlechterung der Reaktion auf. Die analogen Zahlen beim Placebo waren 5 % (Unter-

drückung), 27 % (Besserung) und 23 % (Verschlechterung), jeweils im Zeitraum von 129 Tagen. Dabei vermindert Thalidomid die Schmerzen der reaktionellen Iridozyklitis, bessert die neu aufgetretenen Hautläsionen und führt zur schnellen Remission anderer Symptome, wie Kopfschmerzen, Anorexie, Erbrechen, Hepatosplenomegalie, Orchitis, Arthralgien, Myalgien und Schlaflosigkeit. Die Therapie erfolgte sporadisch bei Aufflammen einer Reaktion und dauerte von 7 Tagen bis maximal 14 bis 20 Tage (185, 272). In manchen Fällen jedoch mußte das Medikament kontinuierlich von einem bis zu 6 Jahren und darüberhinaus angewendet werden, da es nach Absetzen des Medikaments sofort zum Wiederaufleben der Reaktion kam (271). Auch MAGORA et al. (171) führen an, daß Thalidomid in niedrigen therapeutischen Dosen das Wiederaufflammen der Reaktion verhindert.

Die aufgetretenen Nebenwirkungen (Obstipation, Urtikaria, Schläfrigkeit, Appetitsteigerung, Extremitäten- und Gesichtsödeme, Libidoverlust) machten in keinem Falle die Absetzung des Medikaments erforderlich (271).

Aufgrund des bekannten teratogenen Effekts geben manche der behandelnden Ärzte den Frauen im gebärfähigen Alter prinzipiell kein Thalidomid (185, 299). Andere hingegen wenden es an und sorgen für strengen Konzeptionsschutz und dessen monatliche gynäkologische und labormäßige Kontrolle (271).

Eine andere mögliche Nebenwirkung, die thalidomidbedingte Neuropathie, wurde von manchen Forschern nur selten, von anderen in keinem Falle beobachtet (109, 273, 275).

Zusammenfassend kann man sagen, daß Thalidomid - bei entsprechendem Konzeptionsschutz - wegen der geringen Nebenwirkungen die Glucokorticoide in der Reaktionstherapie ersetzen kann, außer bei den akuten Nervenschädigungen (157, 185, 271). Es ist jedoch nicht als alleiniges Therapeutikum bei Lepra ausreichend, da es keine Wirkung gegenüber M. leprae hat (270, 274).

7.3. Therapie der Lepraneuritis

Über die Therapie der leprösen Neuritis findet man in der Literatur verschiedene Schemata mit verschiedenen Dosierungen (57, 211, 299). Ich möchte deshalb nur die wichtigsten Prinzipien für diese Therapie nach PEARSON und ROSS (211) anführen.

7.3.1. Neuritis im Verlauf der bisher unbehandelten Erkrankung

Die Nervenschädigung, die im Verlauf der unbehandelten Krankheit erfolgt, kann irreversibel sein. Sie kommt in der Regel jedoch bei Beginn der antileprösen Therapie zum Stillstand. Dies konnten NAAFS et al. (188) durch Messungen der motorischen Leitfähigkeit von Nn. ulnares und Nn. mediani nachweisen. Bei Patienten mit Borderline Lepra verbesserte sich die Motorische Nervenleitgeschwindigkeit deutlich unter einer sechsmonatigen Therapie mit DDS. Erfolgt im Verlaufe einer Therapie eine akute Verschlechterung einer Nervenfunktion, so ist dies meist auf den Status der Lepra-Reaktion zurückzuführen.

7.3.2. Therapie bei Typ 1-Reaktionen (Downgrading und Reversal Reaktionen)

Bei dieser Reaktionsart kann ein Nerv so plötzlich und schwer geschädigt werden, daß der Einsatz der Kortikosteroide gerechtfertigt ist (188, 211). Durch ihre antiinflammatorische Wirkung reduzieren sie das Ödem und vermindern die Kompression des Nervens. Ihre immunsuppressive Wirkung verhindert die weitere Epitheloidzellbildung innerhalb des Nervens. Die Therapie muß in den meisten Fällen nur für einige Monate durchgeführt werden. Die Dosis ist etwa 30 bis 40 mg Prednisolon täglich, was nach vier bis sechs Wochen meist auf 20 mg reduziert werden kann. Wichtig ist dabei, die antilepröse Therapie fortzusetzen (211).

7.3.3. Typ 2 - Reaktionen (ENL)

Hier können die Nerven monatelang schmerzempfindlich sein und trotzdem keine oder höchstens eine geringe Funktionseinbuße zeigen. Deshalb erfolgt hier ein anderes therapeutisches Vorgehen als bei Typ 1-Reaktionen. Hier sollten die Kortikosteroide nicht die Mittel der ersten Wahl darstellen, sondern auf Fälle beschränkt bleiben, die sowohl eine Neuritis als auch eine Nervenzerstörung zeigen. Es sollten vielmehr Standardtherapeutika für ENL verwendet werden, die Chloroquin, Antimonpräparate, Analgetika und in schweren Fällen Clofazimin und Thalidomid einschließen. PEARSON und ROSS (211) führen auch in diesen Fällen die antilepröse Therapie weiter.

Clofazimin scheint dabei einen sehr günstigen Effekt auf die Neuritis zu haben. Wegen des langsamen Wirkungseintritts wird es gerne mit geringen Dosen von Steroiden kombiniert (125, 214, 215, 254, 286).

Die ersten Symptome, die auf eine Thalidomidtherapie ansprechen, sind die Nervenschmerzen (2, 270). Dabei wurden in verschiedenen Zeitabständen die motorische Leitungsgeschwindigkeit der Nerven gemessen. Sie verbesserte sich und kehrte zu Werten zurück, die vor der Lepra-Reaktion bestanden hatten (270).

7.3.4. Lokale Therapie

Perineurale Injektion von Lokalanästhetika und Steroiden können die Schmerzen der Neuritis drastisch senken (211, 294). Ebenso kann eine Immobilisation der betroffenen Extremität mittels Schienung die Schmerzen mildern (46).

7.4. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie der Lepra umfaßt zwei Hauptgesichtspunkte:

1. Korrektur der Lähmungen,
2. Korrektur von Deformitäten, das heißt also kosmetische Aspekte (257).

Ich möchte nicht ausführlich auf die einzelnen Verfahrensweisen eingehen, sondern nur eine kurze Übersicht über die Literatur der chirurgischen Lepratherapie geben.

CARAYON et al. (58), HEINZ (122), SELBY (263), RANNEY (223), ANTIA (11) und ENNA et al. (91) geben eine Übersicht über den Umfang und die Art der chirurgischen Therapie der Lepra.

Akute Nervenabszesse werden chirurgisch angegangen. Debridement und Entfernung des Eiters sind notwendig, um eine Erholung des Nervens zu gewährleisten (263).

Umstritten sind Verfahren, wie die Dekompression von Nerven in fibro-ossären Kanälen, Verlagerung von Nerven und Einbettung in die Muskulatur oder Spaltung von Nervenscheiden (35, 59, 82, 88, 159, 196, 201, 203, 205, 226, 245, 306). Manche Autoren halten die oben genannten Verfahren für erfolgversprechend, während andere von einer weiteren Traumatisierung der bereits komprimierten Nerven sprechen. Durchgeführt werden die Dekompression oder Neurolyse vor allen Dingen am N. ulnaris und am N. medianus.

McLEOD et al. (177) führten mit nur geringem Erfolg bei Leprapatienten mit lokalisierten Nervenläsionen Transplantationen von Nerven durch, um die Sensibilität wiederherzustellen. Dieses Verfahren, so sagen sie, kann nur bei einigen wenigen ausgewählten Patienten durchgeführt werden (178).

Bei etablierten Paresen kann das Muskelgleichgewicht durch Sehnentransplantationen wiederhergestellt werden. So werden vor allen Dingen an der Hand die Krallenhand, Schwurhand und Fallhand aufgrund von Ulnaris-. Medianus- und Radialisparese korrigiert (34, 93, 102, 110, 140, 197, 198, 220, 224, 280, 300, 305).

Am Fuß werden vor allen Dingen Korrekturen des Fallfußes vorgenommen (117). Gelegentlich muß auch eine Amputation eines deformierten, ulzerierten und infizierten Beines vorgenommen werden (283).

Bei Fazialisparese mit ihren daraus resultierenden Komplikationen Lagophthalmus mit Expositionskeratitis, trübende Hornhautnarben und Erblindung kann der Lidschluß durch Temporalistransfer wiederhergestellt werden (182, 225, 227).

Zur Erleichterung der sozialen und beruflichen Wiedereingliederung eines Patienten werden kosmetische Operationen, wie Wiederherstellung der Augenbrauen, Wiederaufbau des Nasenskeletts und Entfernung exzessiver Haut durchgeführt (10, 46).

7.5. Physiotherapie

Bevor sich ein Patient einer korrektiven Operation unterziehen kann und auch in der postoperativen Phase sind ausgedehnte krankengymnastische Übungen erforderlich (163, 183, 200).

Physiotherapie wird auch angewandt, sobald Lähmungen auftreten. Ihre Aufgabe ist in der akuten Krankheitsphase, Kontrakturen zu verhindern, die volle Gelenkbeweglichkeit zu erhalten, Muskelatrophien zu verhindern und dem Überstrecken der gelähmten Muskeln vorzubeugen. Dies geschieht durch passive Bewegungen, Massage, elektrische Stimulation und Schienen von Extremitäten (46, 98, 103, 107, 151).

In der Erholungsphase des Nerven ist das Ziel, eine normale Muskelkraft und ein möglichst volles Bewegungsausmaß zu erreichen. Dies geschieht durch abgestufte Übungen zur Kräftigung der betroffenen Muskeln und durch Üben koordinierter Bewegungen, die der Patient zu seiner täglichen Arbeit benötigt (6, 46).

8. PROGNOSE DER KRANKHEIT

Entscheidend für die Prognose und den Stillstand der Krankheit ist, daß der Patient seine Medikamente regelmäßig nimmt (153). Diese grundlegende Forderung einer wirksamen Therapie wird bei Lepra oft nicht erfüllt, da der Patient die Medikamente über einen sehr langen Zeitraum - oft jahre- bis jahrzehntelang - einnehmen muß (85).

Bei zuverlässiger Medikamenteneinnahme ist die Prognose der tuberkuloiden Lepra ausgezeichnet. Es ist möglich, daß bei starker Depigmentierung auch nach Ausheilung der Erkrankung die Hautherde hypopigmentiert bleiben. War die Anästhesie während der Erkrankung ausgedehnt und waren die Nerven stark verdickt, so ist möglich, daß die Sensibilität nicht vollständig zurückkehrt. Der Patient muß angewiesen werden, auf Verletzungen der Hände und Füße zu achten (319). Auch von SCHEID et al. (248) wird die Prognose dieser Lepraform als günstig beschrieben, ja sogar Spontanheilungen seien beobachtet worden. Wegen des entstehenden Narbengewebes sei jedoch eine Regeneration des Nerven nicht mehr zu erwarten.

Bei lepromatöser Lepra ist die Prognose unterschiedlich. Je später die Therapie begonnen wird und je schwerere Lepra-Reaktionen aufgetreten sind, desto schlechter wird die Prognose. Bevor ein Patient zwei oder zum Teil fünf und mehr Jahre therapiert wurde, kann man die Prognose nicht abschätzen. Bei fortge-

schrittener LL können permanente Schäden, wie Deformitäten, Lähmungen oder Blindheit zurückbleiben.

Dimorphe Lepra hat die unsicherste Prognose, da hier schwere Deformitäten nach Reaktionen auftreten und die Krankheit zum lepromatösen Pol weiterschreiten kann (819).

Andere Autoren unterscheiden hinsichtlich der Prognose nur zwischen lepromatöser und nicht-lepromatöser Lepra. Bei lepromatösen Patienten mit zahlreichen Hautläsionen und Neuritiden ist eine längerdauernde Therapie bis zum Krankheitsstillstand nötig, als bei Patienten ohne Neuritiden (83). Die nicht-lepromatöse Form selbst kann nicht den Tod eines Patienten verursachen, jedoch können die Langzeitwirkungen einiger Komplikationen, wie beispielsweise der trophischen Ulzera - auch aufgrund resultierender sozioökonomischer Einschränkungen - die Lebenserwartung reduzieren.

Im Falle der lepromatösen Lepra ist die höhere Mortalitätsrate zum Teil direkt auf Leprakomplikationen, wie die Lepra-Reaktionen, zum Teil auf indirekte Folgen, wie beispielsweise chronische Ulzera und deren Infektionen, und zu einem anderen Teil auf interkurrente Infektionen, wie die Tuberkulose, zurückzuführen (192).

Zusammenfassend kann man sagen, daß ein Wiederaufflackern der Erkrankung möglich ist, wenn
- eine Reaktivierung der Erkrankung aufgrund inadäquater Therapie erfolgt, das heißt, eine Multipli-

kation persistierender Bakterien stattfand,
- wenn resistente Bakterienstämme auftreten oder
- wenn eine Reinfektion bei Patienten erfolgt, die keine ausreichende zellvermittelte Immunität entwickeln konnten (322).

9. PROPHYLAXE

Die Krankheit Lepra kann nur besiegt werden, wenn
1. infektiöse Fälle therapiert werden, und
2. gefährdete Personen wirksam immunisiert werden.

9.1. Therapie infektiöser Kranker

Infektiöse Fälle können rechtzeitig erfaßt und therapiert werden, wenn die Bevölkerung in endemischen Gebieten über die Frühzeichen der Lepra und deren Therapierbarkeit aufgeklärt wird. Die Therapiezentren sollten sich in Patientennähe befinden, damit eine regelmäßige Mitarbeit des Patienten gewährleistet wird. Die Erkrankten müssen lernen, den Behinderungen durch medikamentöse Therapie, Physiotherapie und sorgsame Pflege ihrer anästhetischen Hände und Füße vorzubeugen. Das medizinische Personal und das Hilfspersonal muß über prophylaktische Maßnahmen unterrichtet werden (46, 152).

Die Restriktionen gegenüber infektiösen Patienten sollten nicht zu ausgedehnt sein und auf Freiwilligkeit beruhen, da zwangsweise Isolierung oft zum Geheimhalten der Erkrankung führt (319). Auf lange Sicht sollten die Leprakontrollprogramme in endemischen Gebieten in den allgemeinen Gesundheitsdienst des betreffenden Landes integriert werden, um der Krankheit allmählich den Mythos des Besonderen zu nehmen (230).

Patienten mit infektiöser Lepra sollten Hautkontakte, besonders zu Kindern, meiden (319).

9.2. Protektion Nichtinfizierter

9.2.1. BCG - Impfstoff (Bacille Calmette-Guérin)

Es gibt keinen spezifischen Impfstoff gegen Lepra. Ausgedehnte Versuche mit BCG-Impfstoff wurden in New Guinea, Uganda and Burma unternommen (21, 40, 241). Diese Untersucher fanden einen Impfschutz in unterschiedlicher Höhe, von 46 % in der Gesamtbevölkerung in einem Zeitraum über 6 Jahre bis zu einem Schutz von 80 % bei den 0 - 15-Jährigen in einem Zeitraum von 6 Jahren.

1977 hält die WHO noch daran fest, daß die BCG-Impfung nicht als generelle prophylaktische Maßnahme bei Lepra anzuwenden ist. Aufgrund der obigen guten Ergebnisse kann jedoch in Gegenden mit hoher Prävalenz der tuberkuloiden Form der Lepra dieser Impfstoff angewandt werden. Die WHO fordert die impfenden Ärzte aber auf, die Erfolge über einen Zeitraum von 10 Jahren zu beobachten und zu veröffentlichen (221, 322).

9.2.2. Die Prophylaxe mit Dapson

Die WHO empfiehlt unter bestimmten Umständen, die in der mir vorliegenden Literatur leider nicht näher bezeichnet werden, Dapson als Prophylaktikum (322). BRYCESON und PFALTZGRAFF (46) schlagen vor, Kindern von 0 - 10 Jahren prophylaktisch Dapson zu geben, wenn deren Eltern infektiös sind. Es sollte drei Jahre über den Zeitpunkt hinaus gegeben werden, an dem der elterliche morphologische Index 0 erreichte. Unter diesen Bedingungen betrage der Schutz 50 %.

10. DISKUSSION

Mit dieser Arbeit habe ich versucht, die neurologischen Manifestationen der Krankheit Lepra zu erfassen. Dabei war auffällig, daß, obwohl die lepröse Neuritis schon seit mehr als 100 Jahren bekannt ist, der genaue Mechanismus der Zerstörung des Nerven auch heute noch nicht völlig aufgeklärt ist. Die bei der fortgeschrittenen Lepra beobachteten Verstümmelungen, wie Finger- und Zehenverlust, verkrüppelte Füße und Blindheit, wurden als Folge der Störung der sensiblen, autonomen und motorischen Nervenfunktion erkannt.

Bei der Beurteilung der peripheren neurologischen Erscheinungen wird die Lepra von verschiedenen Autoren als Mononeuritis multiplex bezeichnet. Einig sind sich die Untersucher darüber, daß das Kardinalsymptom der Lepra der Sensibilitätsverlust ist, der mit einer dissoziierten Empfindungsstörung einhergeht. Überraschend war dabei die hohe Zahl der Patienten (69 %), deren Erstsymptome der Krankheit auf den Befall der Hautnerven und des peripheren Nervensystems zurückzuführen sind. Die Sensibilitätsstörungen und Hautläsionen sind bei den verschiedenen Krankheitsformen unterschiedlich ausgedehnt und angeordnet. Der Patient, der mit einer überschießenden Immunantwort bereits auf wenige eingedrungene Bakterien reagieren kann, entwikkelt die eine polare Form der Lepra, die tuberkuloide Lepra. Dabei entstehen asymmetrische, auf die Hautläsionen begrenzte Sensibilitätsausfälle. Bei dem Patienten jedoch, der eine gestörte zellvermittelte Immunität hat, können sich die Bakterien ungehemmt ver-

mehren und werden hämatogen gestreut. Da M. leprae eine Prädilektion für kühlere Körpertemperaturen hat, kommt es zu symmetrischen nervalen Defiziten, die nicht nur auf die Hautherde begrenzt sind. Schreitet die Krankheit weiter, werden außer den Hautnerven auch sensible und motorische Nerven betroffen, die nahe der kühleren Körperoberfläche verlaufen. Einigkeit besteht bei den verschiedenen Forschern über die Prädilektion des Nervenbefalls. Zunächst werden der Nervus ulnaris und der Nervus peronaeus profundus mit entsprechenden motorischen Ausfällen betroffen und im Verlaufe der Krankheit tastbar. Der Nervus trigeminus und der Nervus facialis folgen. Erst später fallen der Nervus medianus und der Nervus peronaeus superficialis, noch seltener der Nervus radialis und der Nervus tibialis aus. Sehr unterschiedliche Angaben fanden sich in der Literatur über die Häufigkeit des Befalls des Nervus facialis und des Nervus trigeminus. Ungenügend erforscht scheint auch zu sein, inwieweit Lepra den Nervus olfactorius und den Nervus statoacusticus schädigt.

Sehr unterschiedlich wird in der Literatur die Manifestation einer primär polyneuritischen Lepra beurteilt. Unklarheiten bestehen über die Häufigkeit, den zeitlichen Verlauf und die Einordnung in das allgemeine klinische Spektrum. Gesichert ist jedenfalls, daß es diese Manifestation gibt und daß Fälle aus der tuberkuloiden, lepromatösen und indeterminierten Gruppe beschrieben worden sind. Ein seltenes, jedoch erwähnenswertes Bild besonders der tuberkuloiden Lepra, ist die Abszeßbildung in den Nerven und deren Verkalkung.

Unter einem erhöhten Risiko, eine akute lepröse Neuritis zu entwickeln, stehen besonders Frauen während einer Schwangerschaft.

Inwieweit die lepröse neuritische Erkrankung mit ihren Folgeschäden auf die Persönlichkeit einwirkt, zeigen Untersuchungen von Psychiatern. Vor allen Dingen weisen Patienten mit körperlichen Deformitäten psychiatrische Auffälligkeiten auf.

Im Verlaufe der Erkrankung können sogènannte Reaktionen auftreten. Dabei muß die rechtzeitige Erkennung, besonders der Typ 1 - Reaktion, hervorgehoben werden, weil hier plötzlich rapid progressive Lähmungen auftreten können, die irreversibel sind, wenn sie nicht rechtzeitig therapiert werden.

In der Diagnostik der Lepra nimmt die klinische Untersuchung einen breiten Raum ein. Besonders im Hinblick auf die primär neuritische Manifestationsform muß eine ausgedehnte neurologische Untersuchung auf Sensibilitätsstörungen erfolgen. Hauttests, wie der Histamin-, Pilocarpin- oder Mecholyltest, elektromyographische Untersuchungen, Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit, Muskelbiopsien und der Lepromintest sind nur Hilfsmittel in der Diagnosefindung. Entscheidend sind der Erregernachweis in Haut- oder Nasenschleimhautabstrichen und die histologische Untersuchung einer Haut- oder Nervenbiopsie.

In die Differentialdiagnose der leprösen Polyneuritis sind eine Vielzahl neurologischer Krankheitsbilder einzubeziehen. Die Gewichtung der verschiedenen Autoren

ist dabei sehr unterschiedlich. In nahezu allen Arbeiten wird jedoch als erste Differentialdiagnose die Syringomyelie genannt. An zweiter Stelle stehen meist die hypertrophischen Polyneuropathien Charcot-Marie-Tooth-Krankheit, Déjérine-Sottas-Krankheit und die Refsum-Krankheit. Dabei ist anzuführen, daß es sich bei diesen Differentialdiagnosen um sehr seltene Krankheitsbilder handelt. Bei der in tropischen und oft armen Ländern häufigen Lepra sind Polyneuropathien aufgrund von Fehlernährungen wohl naheliegender. Nicht übersehen werden darf auch, daß ein Patient in endemischen Gebieten gleichzeitig unter Lepra und einer anderen Neuropathie, wie zum Beispiel der diabetischen, leiden kann.

Sehr viel Unklarheit besteht in der Literatur im Hinblick auf die medikamentöse Therapie. Es werden Sulfone, Rifampicin, Thioharnstoffe, Clofazimin und Kombinationen aus diesen Medikamenten in unterschiedlicher Dosierung und Therapiedauer empfohlen. Einhellig sind die Beobachtungen, daß eine primäre und sekundäre Resistenz einzelner Stämme der Leprabakterien gegenüber den Sulfonen besteht. Damit entsteht vor allen Dingen für arme Länder das Problem, daß eine billige, überall erhältliche Medikamentengruppe, die arm an Nebenwirkungen ist, als alleinige Therapie der Lepra nicht mehr ausreicht. Um die unterschiedlichen Wirkungsmodi einzelner Substanzen gleichzeitig zu nützen, wurden auch von der WHO - analog zur Tuberkulosetherapie - Kombinationen der verschiedenen Präparate empfohlen, die meist ein Sulfonderivat mit enthalten. So wie eine unterschiedliche Auffassung

über die Therapie der Allgemeinerkrankung besteht, so existiert sie auch bei der Therapie der Reaktionen. Grundsätzlich kann man sagen, daß Thalidomid bei Erythema nodosum leprosum und bei Nervenschmerzen, die im Verlauf von Lepra-Reaktionen auftreten, eine ausgezeichnete Wirkung hat. Bei Reaktionen mit akuten Nervenausfällen muß hingegen auf Cortisonpräparate zurückgegriffen werden.

In der chirurgischen Therapie sind Verfahren wie die Dekompression von entzündeten Nerven in fibroossären Kanälen oder die Spaltung von Nervenscheiden umstritten. Einigkeit besteht jedoch über die große Bedeutung der plastischen und wiederherstellenden Chirurgie nach eingetretenen Lähmungen. So werden Sehnentransplantationen an Händen und Füßen, Temporalistransfer und kosmetische Operationen, wie der Wiederaufbau des Nasenskeletts oder die Rekonstruktion der Augenbrauen, durchgeführt.

Hinsichtlich der Prognose der Krankheit wird stets die Notwendigkeit der rechtzeitigen und konsequenten Therapie betont. Doch auch dann ist die Prognose der einzelnen Krankheitsformen unterschiedlich, wobei manche Autoren die beiden polaren Formen und die dimorphe Form unterscheiden, andere hingegen nur für die lepromatösen und die nicht-lepromatösen Arten Prognosen angeben. Die Krankheit selbst ist nicht tödlich, jedoch können schwere Lepra-Reaktionen und interkurrente Erkrankungen, besonders Tuberkulose, zu einer früheren Letalität führen. Stets wird betont,

daß der Patient selbst durch sorgsame Pflege seiner anästhetischen Gliedmaßen sehr zum besseren Verlauf der Krankheit beitragen kann.

Eine wirksame Prophylaxe ist nur dann möglich, wenn infektiöse Fälle rechtzeitig therapiert werden. Sehr viel Forschung muß auch noch auf dem Gebiet der Protektion Nichtinfizierter geleistet werden. Es gibt noch keinen spezifischen Impfstoff gegen Lepra. Versuche werden mit BCG-Impfstoff bei Kindern gemacht. Auch die gelegentlich bei Kindern infektiöser Eltern angewandte Prophylaxe mit Dapson kann nicht sicher eine Infektion verhindern.

11. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der durch Mycobacterium leprae verursachten Polyneuritis. Nach einer kurzen allgemeinen Einführung in die Krankheit Lepra werden anhand von literarischen Nachweisen die Pathogenese der Lepraneuritis und ihre klinische Symptomatik dargestellt. Die im Verlauf der Erkrankung charakteristischen immunologischen Prozesse, die sogenannten Lepra-Reaktionen, werden besonders im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf die peripheren Nerven untersucht. Ferner werden die heute üblichen diagnostischen Maßnahmen und Verfahren erwähnt und differentialdiagnostisch diejenigen neurologischen Krankheitsbilder der beschrieben, die der Lepra ähneln. In der Therape der Erkrankung müssen medikamentöse, chirurgische und krankengymnastische Aspekte berücksichtigt werden. Wegen der unterschiedlichen Therapieempfehlungen der verschiedenen Autoren wird vor allen Dingen auf die Therapierichtlinien der Welt-Gesundheits-Organisation hingewiesen. Das therapeutische Vorgehen bei Lepra-Reaktionen und bei der leprösen Neuritis wird besprochen. Die Prognose der verschiedenen Krankheitsbilder wird unterschiedlich beurteilt, je nachdem, ob es sich um eine Erkrankung nahe dem tuberkuloiden oder dem lepromatösen Pol handelt. Zum Schluß wird noch auch die wichtigste prophylaktische Maßnahme, die Therapie infektiöser Kranker, die BCG-Impfung und die Prophylaxe mit Sulfonen eingegangen.

12. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

LL	Lepromatöse Lepra
BL	Borderline lepromatöse Lepra
BB	Borderline (dimorphe) Lepra
BT	Borderline tuberkuloide Lepra
TT	Tuberkuloide Lepra
BCG	Bacille Calmette-Guérin
WHO	World Health Organisation
M. leprae	Mycobacterium leprae
ENL	Erythema nodosum leprosum

13. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABE, M., ALLISON, A.C., BECHELLI, L.M., BLOOM, B.R., DUMONDE, D.C., GODAL, T., GOODMAN, H.C., HOPWOOD, B.E.C., METCALF, D., OLAKOWSKI, T., PERVULIN, J.V., REES, R.J.W., SAHA, K., SANSARRICQ, H., SHEPARD, C.C., TALWAR, G.P., TORRIGIANI, G.:

Memoranda. Immunological problems in leprosy research. Bull. WHO 48, 345-354 (1973)

2. AGUAS, J.T. de las:

Thalidomide in the treatment of lepra reactions. Int. J. Lepr. 39, 593-597 (1971)

3. AHRENS, T.:

Lampren in der Leprabehandlung. Praxis 11, 387-389 (1970)

4. ALMEIDA, J.O. de:

Serological reactions for syphilis in leprosy. Bull. WHO, 42, 673-698 (1970)

5. ALMEIDA, J.G., CHRISTIAN, M., CHACKO, C.J.G., TAYLOR, P.M., FRITSCHI, E.P.:

Studies on dapsone resistant M. leprae in leprosy patients of Gudiyatham Taluk, the leprosy control area of the Schieffelin Leprosy Research and Training Centre, Karigiri: 2. A progress report. Lepr. Rev. 54, 185-191 (1983)

6. ANDERSEN, J.G., BRANDSMA, W.:

Keep those hands mobile. Lepr. Rev. 51, 251-254 (1980)

7. ANDERSON, I.F., SCHORN, D.:

Sporadic ulcero-osteolytic neuropathy in blacks. A report of two cases. S. Afr. Med. J. 49, 1139-1141 (1975)

8. ANDERSON, I.F., SCHULZ, I.:

Sporadic ulcero-osteolytic neuropathy in the Bantu.
Brit. J. Derm. 85, Suppl. 7, 18 (1971)

9. ANTHONY, J., VAIDYA, M.C., DASGUPTA, A.:

Ultrastructure of nerve in erythema nodosum leprosum (ENL).
Cytobios 26, 109-112 (1979)

10. ANTIA, N.H.:

Reconstruction of the face in leprosy.
Ann. R. Coll. Surg. Eng. 32, 71-98 (1963)

11. ANTIA, N.H.:

The scope of plastic surgery in leprosy: A ten year progress report.
Clin. Plast. Surg. 1, 69-82 (1974)

12. ANTIA, N.H.:

The significance of nerve involvement in leprosy.
Plast. Reconstr. Surg. 54, 55-63 (1974)

13. ARNOLD, H.L.:

Paradoxes and misconceptions in leprosy.
JAMA 196, 647-650 (1966)

14. ARNING

zitiert nach SCHEID, W. (248)

15. ASSHAUER, E.:

Lepra bei Gastarbeitern.
Landarzt 41, 366-367 (1965)

16. AUSSATZ, LEPRA, HANSEN KRANKHEIT - EIN MENSCHHEITS-PROBLEM IM WANDEL

Kapitel 7: Lebensformen der Aussätzigen, Leprosenpflege durch Kirche, Adel und Bürgertum - Die Lepraklapper: Signal und Wahrzeichen.
Kataloge des Deutschen Medizinhistorischen Museums. Heft 4. Hrsg. WOLF, J.H. und HABRICH, C. (1982)

17. BALENTINE, J.D., CHANG, S.C., ISSAN, S.L.:

Infection of armadillos with mycobacterium leprae. Ultrastructural studies of peripheral nerve.
Arch. Pathol. Lab. Med. 100, 175-181 (1976)

18. BAOHONG, J., JIAKUN, C., JIALIN, Z., YUHONG, H., GUOXING, N., RENBAO, Z.:

Secondary dapsone-resistent leprosy in Shanghai Municipality.
Lepr. Rev. 54, 197-202 (1983)

19. BARTON, R.P.:

Olfaction in leprosy.
J. Laryngol. Otol. 88, 355-361 (1974)

20. BATESON, E.M., HARGRAVE, J.C.:

Nerve calcification caused by leprosy in northern territory aboriginals.
Med. J. Aust. 2, 497-499 (1979)

21. BECHELLI, L.M., LWIN, K., GARBAJOSA, G., GYI, M.M., UEMURA, K., SUNDARESAN, T., TAMONDONG, C., MATEJKA, M., SANSARRICO, H., WALTER, J.:

BCG-vaccination of children against leprosy: nine-year findings of the controlled WHO trials in Burma.
Bull. WHO 51, 93-99 (1974)

22. BEHR, L.:

Zur zellulären Immunantwort bei der lepromatösen Lepra.
Dissertation, Fachbereich Medizin der Technischen Universität München (1977)

23. BEIGUELMAN, B.:

Leprosy and genetics.
Bull. WHO 37, 461 (1967)

24. BINFORD, C.H., MEYERS, M.M., WALSH, G.P.:

Leprosy.
JAMA 247, 2283-2292 (1982)

25. BODDINGIUS, J.:

The occurence of M. leprae within axons of peripheral nerves.
Acta Neuropathol. (Berl.) 27, 257-270 (1974)

26. BODDINGIUS, J., REES, R.J.W., WEDDELL, A.G.M.:

Defects in the blood-nerve barrier in mice with leprosy neuropathy.
Nature (New Biol.) 237, 190-191 (1972)

27. BODECHTEL, G.:

Erkrankungen des peripheren Nervensystems.
In: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. 3. neubearb. u. erweiterte Auflage,
Thieme Verlag Stuttgart (1974)

28. BOERRIGTER, G.:

Grid system and body diagram for leprosy.
Lepr. Rev. 54, 115-118 (1983)

29. BORRIES, A. von:

Zur Rifampicinbehandlung der lepromatösen Lepra.
Eine elektronenmikroskopische Untersuchung.
Dissertation der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität zu Bonn (1976)

30. BOURLAND, J., LOO, L. van, PATTYN, S.R.:

Dapsone-resistant leprosy in Burundi.
Lepr. Rev. 54, 239-242 (1983)

31. BOURREL, P., REY, A., BLANC, J.F., PALINACCI, J.C., BOURGES, M., GIRAUDEAU, P.:

Syndrome du canal tarsien. A propos de 15 cas "purs" et de 100 cas associés a la lèpre ou au diabète. Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. 43, 723-728 (1976)

32. BRADLEY, W.G.:

The treatment of polyneuropathy. Practitioner 215, 452-460 (1975)

33. BRAND, P.W.:

Temperature variation and leprosy deformity. Int. J. Lepr. 27, 1-7 (1959)

34. BRANDSMA, J.W., LIJFTOGT, T.:

Timing of tendon transfer surgery. Lepr. Rev. 54, 109-114 (1983)

35. BRANDSMA, J.W., NUGTEREN, W.A.H., BANDERSEN, J.B., NAAFS, B.:

Functional changes of the ulnar nerve in leprosy patients following neurolysis. Lepr. Rev. 54, 31-38 (1983)

36. BRANDSMA, W.:

Basic nerve function assessment on leprosy patients. Lepr. Rev. 52, 161-170 (1981)

37. BRANDT, F., KIST, P., WOS, J.:

Augenbefunde bei Lepra - Ergebnisse einer Studie im Green-Pastures-Leprosy Hospital Pokhara/Nepal. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 178, 55-58 (1981)

38. BRAUN-FALCO, D., PLEWIG, G., WOLFF, H.H.:

Dermatologie und Venerologie. 3. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1984)

39. BRODY, J.A., YASE, Y., CHEMIER, G., PHILIPPE, Y.:
Hyperreflexia and spastic paralysis among New Caledonian leprosy patients.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 18, 132-137 (1969)

40. BROWN, K., STONE, M.M., SUTHERLAND, I.:
BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: results at end of second follow-up.
Brit. Med. J. (5583) 1, 24 - 27 (1968)

41. BROWNE, S.G.:
Some less common neurological findings in leprosy.
J. Neurol. Sci. 2, 253-261 (1965)

42. BROWNE, S.G.:
Lepra.
J.R. GEIGY S.A., Basle (1970)

43. BROWNE, S.G.:
The epidemiology of leprosy.
Z. Tropenmed. Parasitol. 24, Suppl. 1, 1-8 (1973)

44. BROWNE, S.G.:
Has Mycobacterium leprae been cultured in a cellfree artificial medium?
Int. J. Dermatol. 15, 290-292 (1976)

45. BRUBAKER, M.L., JOHNWICK, E.B.:
Ten year review of hospital admissions of patients with leprosy.
Public Health Rep. 83, 155-160 (1968)

46. BRYCESON, A., PFALTZGRAFF, R.:
Leprosy.
2. Ed., Churchill Livingstone Edinburgh, London, New York (1979)

47. BUCHER, O.:

Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien (1977)

48. BUCHMANN, H.:

Abschied vom Ghetto. Neue Wege der Leprabekämpfung in Togo.
Deutsches Aussätzigen Hilfswerk e.V. (DAHW) (ohne Jahr)

49. BULLOCK, W.E.:

Studies of immune mechanisms in leprosy. I. Depression of delayed allergic response to skin test antigens.
N. Engl. J. Med. 278, 298-304 (1968)

50. BULLOCK, W.E., HO, M.F., CHEN, M.J.:

Studies of immune mechanisms in leprosy. II. Quantitative relationships of IgG, IgA und IgM immunoglobulins.
J. Lab. Clin. Med. 75, 863-870 (1970)

51. BUNDESGESUNDHEITSBLATT:

Statistik der übertragbaren Krankheiten.
Bundesgesundhbl. 24, S. 223 und 345 (1981)

52. BUNDESGESUNDHEITSBLATT:

Leprabekämpfung.
Bundesgesundhbl. 24, 253 (1981)

53. BUNDESGESUNDHEITSBLATT:

Statistik der übertragbaren Krankheiten.
Bundesgesundhbl. 25, S. 47, 203, 263, 371 (1982)

54. BUNDESGESUNDHEITSBLATT:

Statistik der übertragbaren Krankheiten.
Bundesgesundhbl. 26, S. 31, 122, 301, 375 (1983)

55. BUNDESGESUNDHEITSBLATT:

Statistik der übertragbaren Krankheiten.
Bundesgesundhbl. 27, S. 65 und 139 (1984)

56. BUSCH, S., KORTING, G.W.:

Lepra lepromatosa.
Med. Welt 28, 1561-1563 (1977)

57. CARAYON, A.:

Limites actuelles de la chimiothérapie anti-hansénienne sur la névrite et danger de ses effets secondaires immunologiques.
Med. Trop. 36, 86-96 (1976)

58. CARAYON, A., COURBIL, J.L., GIRAUDEAU, P.:

Evolution actuelle de certains procédés de chirurgie palliative de la main lépreuse paralytique.
Med. Trop. 36, 181-191 (1976)

59. CARAYON, A., LANGUILLON, J., GIRAUDEAU, P., Histologie: CAMAIN, R., MAYDAT, L.:

Névrites micro-angiopathiques d'origine auto-immune probable apres migrations inverses dans la zone borderline du spectre de la lèpre.
Med. Trop. 36, 16-33 (1976)

60. CASTLEMAN, B., McNEELY, B.U.:

Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 21-1970.
N. Engl. J. Med. 282, 1144-1152 (1970)

61. CECIL TEXTBOOK OF MEDICINE.

Etd. by WYNN, J.B., GAARDEN, M.D., SMITH, L.H.
16. Auflage W.B. Saunder's Company, Philiadelphia, London, Toronto (1982)

62. CHAKRAVARTTI, M.R., VOGEL, F.:

A twin study on leprosy.
Georg Thieme Publishers Stuttgart (1972)

63. CHANDI, S.M., CHAKO, C.J.G., FRITSCHI, E.P., JOB, C.K.:

Segemental necrotizing granulomatous neuritis of leprosy.
Int. J. Lepr. 48, 41-47 (1980)

64. CHAUDHURI, S., GHOSH, S., CHAKRABORTY, T., KUNDU, S., HAZRA, S.K.:

Use of the common Indian herb Mandukaparni in the treatment of leprosy (preliminary report).
J. Indian. Med. Assoc. 70, 177-180 (1978)

65. CHOUDHURY , S.B., SRINIVASAN, H.:

Nerve abscess in leprosy. A case report and a discussion of pathogenesis.
Lepr. India 49, 330-338 (1977)

66. COCHRANE, R.G.:

Signs and symptoms.
In: Leprosy in theory and practice.
Etd. by COCHRANE, R.G. John Wright and Sons Ltd.
Bristol (1959)

67. COCHRANE, R.G.:

Differential diagnosis.
In: Leprosy in theory and practice.
Etd. by COCHRANE, R.G. John Wrigt and Sons Ltd.
Bristol (1959)

68. COOMBS, R.R.A., GORDON SMITH, C.E., LACHMANN, P.J.:

The allergic reactions as factors determining and influencing microbial pathogenity.
In: Clinical aspects of immunology.
Etd. by GELL, P.G.H., COOMBS, R.R.A., LACHMANN, P.J.
3. Ed. Blackwell Scientific Public. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne (1975)

69. DANIELSSEN, D.C., BOECK, W.:

zit. nach FITE, G.L. (97)

70. DARIER, J.:

Grundriß der Dermatologie.
Autorisierte Übersetzung aus dem Französischen von Dr. phil. et med. K.G. Zwick.
Verlag von Julius Springer, Berlin (1913)

71. DASTUR, D.K.:

Cutaneous nerve in leprosy: the relationship between histopathology and cutaneous sensibility.
Brain 78, 615-633 (1955)

72. DASTUR, D.K.:

The motor unit in leprous neuritis: a clinicopathological study.
Neurology (Bombay) 4, 1-27 (1956)
zitiert nach DASTUR, D.K. (74)

73. DASTUR, D.K.:

The nervous system in leprosy.
In: Scientific approaches to clinical neurology.
Etd. by GOLDENSOHN, E.S., APPEL , S.H. Volume II, Chapter 86, 1456-1493, Lea and Febinger, Philadelphia (1977)

74. DASTUR, D.K.:

Leprosy (An infectious and immunological disorder of the nervous system).
In: Handbook of Clinical Neurology, Vol. 33, Infections of the Nervous System, Part 1, Chapter 19, 421-468, etd. by VINKEN, P.J. and BRUYN, G.W. North-Holland Publishing Company Amsterdam, New York, Oxford (1978)

75. DESMOULINS, C., ZELDINE, G.:

Syndromes paraplégiques en milieu lepreux. A propos des 12 cas observés en Nouvelle Calédonie.
Bull. Soc. Path. Exot. 60, 482-497 (1967)

76. DETHLEFS, R.:

Prevalence of ocular manifestations of leprosy in Port Moresby, Papua New Guinea.
Br. J. Ophthalm. 65, 223-225 (1981)

77. DIWAN, V.S.:
A survey of deformities in leprosy (with special reference to face).
Lepr. Rev. 33, 255-262 (1962)

78. DONGRE, V.V., GANAPATI, R., CHULAWALA, R.G.:
A study of mono-neuritic lesions in a leprosy clinic.
Lepr. India 48, 132-137 (1976)

79. DRUTZ, D.J., CHEN, T.S.N., LU, W.H.:
The continuous bacteremia of lepromatous leprosy.
New Engl. J. Med. 287, 159-164 (1972)

80. DUNCAN, M.E., PEARSON, J.M.H.:
Neuritis in pregnancy and lactation.
Int. J. Lepr. 50, 31-38 (1982)

81. DYCK, P.J.:
Peripheral neuropathy. Changing concepts, differential diagnosis and classification.
Med. Clin. North Am. 52, 895-908 (1968)

82. ECTORS, P.:
Les lésions non-traumatiques du nerfs.
B.: Les lésions infectieuses, métaboliques, toxiques et vasculaires.
Acta Chir. Belg. (Suppl.) 1, 146-157 (1976)

83. EKAMBARAM, V.:
Duration of treatment for "disease arrest" of non-lepromatous cases and relapse rate in these patients.
Lepr. Rev. 50, 297-302 (1979)

84. EL ARINI, F., SHEHATA, M.A., ABOU ZEID, S.A.:
Eigth cranial nerve affection in leprosy.
Int. J. Lepr. 38, 164-169 (1970)

85. ELLARD, G.A., PEARSON, J.M.H., HAILE, G.S.:
The selfadministration of dapsone by leprosy patients in Ethiopia.
Lepr. Rev. 52, 237-243 (1981)

86. ELLIS, B.P.:
Case report - calcification of the ulnar nerve in leprosy.
Lepr. Rev. 46, 297-301 (1975)

87. EMIRU, V.P.:
Ocular leprosy in Uganda.
Br. J. Ophthalmol. 54, 740-743 (1970)

88. ENNA, C.D.:
Neurolysis and transposition of the ulnar nerve in leprosy.
J. Neurosurg. 40, 734-737 (1974)

89. ENNA, C.D.:
Skeletal deformities of the denerved hand in Hansen's disease.
J. Hand Surg. 4, 227-233 (1979)

90. ENNA, C.D., BRAND, P.W.:
Peripheral nerve abscess in leprosy. Report of three cases encountered in dimorphous and lepromatous leprosy.
Lepr. Rev. 41, 175-180 (1970)

91. ENNA, C.D., DELGADO, D.D.:
The surgical management of Hansen's disease: A survey updated.
Plast. Reconstr. Surg. 67, 79-93 (1981)

92. ENNA, C.D., JACOBSON, R.R., RAUSCH, R.O.:
Bone changes in leprosy: A correlation of clinical and radiographic features.
Radiology, 100, 295-306 (1971)

93. ENNA, C.D., RIORDAN, D.C.:
The fowler procedure for correction of the paralytic claw hand.
Plast. Reconstr. Surg. 53, 352-360 (1973)

94. FIGUEREDO, N.:
Classification of leprosy.
Maharashira Med. J., 31-37 (1966)
zit. nach DONGRE, V.V. et al. (78)

95. FINKELSTEIN, S., SIMA, A.A.F., LOUGHEED, W.M., GENTILI, F., KEYSTONE, J.S.:
Pure neural tuberculoid leprosy simulating a peripheral nerve tumor.
Neurosurgery 10, 771-774 (1982)

96. FINLAYSON, M.H., BILBAO, J.M., LOUGH, J.O.:
The pathogenesis of the neuropathy in dimorphous leprosy: electron microscopic and cytochemical studies.
J. Neuropathol. Exp. Neurol. 33, 446-455 (1974)

97. FITE, G.L.:
Leprosy from the histologic point of view.
Arch. Path. Anat. Berlin 35, 611-644 (1943)

98. FOSTER, R., KATUMBI, P., SMITH, D.:
The solar bath.
Lepr. Rev. 43, 148-150 (1972)

99. FREERKSEN, E., ROSENFELD, M.:
Grundlagen, Methoden und Intentionen der gegenwärtigen Therapieforschung bei der Lepra.
Z.Tropenmed. Parasit. 24, 9-16 (1973)

100. FREERKSEN, E., ROSENFELD, M.:
Leprosy eradication project of Malta - first published report after 5 years running.
Chemotherapy 23, 356-386 (1977)

101. FRIEDMANN, P.S.:
Dapsone-resistant leprosy.
Proc. Roy. Soc. Med. 66, 623-624 (1973)

102. FRITSCHI, E., HAMILTON, J., JAMES, J.H.:
Repair of the dorsal apparatus of the finger.
Hand 8, 22-31 (1976)

103. FURNESS, M.A.:
Physical therapy in the management of recent paralysis in leprosy.
Lepr. Rev. 38, 193-196 (1967)

104. FURNESS, M.A., RANNEY, D.A.:
Nerve enlargement in relation to classification of leprosy.
Lepr. Rev. 42, 208-218 (1971)

105. GADOTH, N., BECHAR, M., KUSHNIR, M., DAVIDOVITZ, S., SANDBANK, U.:
Somatosensory and autonomic neuropathy as the only manifestation of longstanding leprosy.
J. Neurol. Sci. 43, 471-477 (1979)

106. GARCIA, C.A., HACKETT, E.R., KIRKPATRICK, L.L.:
Multiple mononeuropathy in lymphomatoid granulomatosis: similarity to leprosy.
Neurology (Minneap) 28, 731-733 (1978)

107. GARDINER, J.:
Querying the absolute need for either Faradic or Galvanic stimulation in the physical treatment of leprosy.
Lepr. Rev. 44, 213-214 (1973)

108. GIBBELS, E., SCHEID, W., WIECK, H.H., KINZEL, W.:
Die Thalidomid-Polyneuropathie im Spätstadium. Eine klinische Dokumentation.
Fortschr. Neurol. Psychiatr. 41, 378-417 (1973)

109. GIBBELS, E.:

Tabellarische Anleitung zur Differentialdiagnose der Polyneuropathien.
Fortschr. Neurol. Psychiatr. 48, 31-66 (1980)

110. GIRAUDEAU, P., CARAYON, A.:

Traitement palliatif des paralysies des intrinsèques des doigts par le grand palmaire prolongé par quatre bandelettes de fascia lata. A propos de 23 interventions.
Rev. Chir. Orthop. 57, 145-150 (1971)

111. GIRLING, D.J., HITZE, K.L.:

Adverse reactions to Rifampicin.
Bull. WHO 57, 45-49 (1979)

112. GODAL, T., NEGASSI, K.:

Subclinical infections in leprosy.
Br. Med. J. 3, 557-559 (1973)

113. GOLDEN, G.S., McCORMICK, J.B., FRASER, D.W.:

Leprosy in the United States.
J. Infect. Dis. 135, 120-125 (1977)

114. GOODWIN, C.S.:

The use of the voluntary muscle test in leprosy neuritis.
Lepr. Rev. 39, 209-216 (1968)

115. GROCHOL, W.P.:

Lepra in philatelistischer Darstellung.
Die gelben Hefte 13, 78-80 (1973)

116. GUTTMANN, L., MARTIN, J.D., WELTON , W.:

Dapson motor neuropathy - an axonal disease.
Neurology 26, 514-516 (1976)

117. HALL, G.:

A review of drop-foot corrective surgery.
Lepr. Rev. 48, 184-192 (1977)

118. HARMAN, D.J.:

Fieldworker's forum - biopsies in leprosy.
Lepr. Rev. 46, 125-134 (1976)

119. HASSELBLAD, O.W.:

Psychosocial aspects of leprosy.
PAHO-Bulletin 8, 283-288 (1974)

120. HASTINGS, R.C., BRAND, P., MANSFIELD, R., EBNER, J.D.:

Bacterial density in the skin in lepromatous leprosy as related to temperature.
Lepr. Rev. 39, 71-74 (1968)

121. HEGGLIN, R., SIEGENTHALER, W.:

Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Hrsg. von SIEGENTHALER, W. unter redaktioneller Mitarbeit von HEGGLIN, M.
14. neubearb. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, New York (1980)

122. HEINZ, C.:

Die Grundlagen der chirurgischen Behandlung von Leprapatienten.
Praxis 62, 1285-1287 (1973)

123. HENTSCHEL, B.:

Lepra und Nervensystem.
Nervenarzt 50, 346-351 (1979)

124. HOARE, J.R.:

Solitary neural tuberculoid leprosy.
Proc. Roy. Soc. Med. 61, 672 (1968)

125. HOGERZEIL, L.M.:

Lamprene: First results of treatment in the Netherlands in a group of 6 leprosy patients.
Dermatologica 143, 339-344 (1971)

126. HOLLWICH, F.:

Augenlider, chronisch infektiöse Erkrankungen.
In: Augenheilkunde in Klinik und Praxis.
Hrsg. J. Francois und F. Hollwich. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1977)

127. HORNBLASS, A.:

Ocular leprosy in South Vietnam.
Am. J. Ophthalmol. 75, 478-480 (1973)

128. HOWARD, F.M.:

Peripheral neuropathy as a sign of systemic disease.
Postgrad. Med. 50, 107-113 (1971)

129. HUGHES, W.:

Tuberculoid leprosy.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 31, 383-399 (1937-1938)

130. IMKAMP, F.M.J.H.:

Clofazimine (Lampren or B663) in lepra reactions.
Lepr. Rev. 52, 135-140 (1981)

131. ISAACSON, C.:

Idiopathic neurotrophic feet in blacks.
S. Afr. Med. J. 52, 845-848 (1977)

132. JOB, C.K.:

Mechanism of nerve destruction in tuberculoid borderline leprosy.
J. Neurol. Sci. 20, 25-38 (1973)

133. JOB, C.K., BHAKTAVIZIAM, C.:

Nerve abscess in lepromatous leprosy - report of a patient.
Lepr. Rev. 38, 243-247 (1967)

134. JOB, D.K., VERGHESE, R.:
Schwann cell changes in lepromatous leprosy - an electronmicroscopic study.
Indian J. Med. Res. 63, 897-902 (1975)

135. JOHNSON, A.C., REDDY, R., JOHNSON, S., JAMES, A.E.:
Lower limb angiography in leprosy.
Radiology 126, 327-332 (1978)

136. JOPLING, W.H.:
Borderline (dimorphous) leprosy maintaining a polyneuritic form for 8 years. A case report.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 50, 478 (1956)

137. JOPLING, W.H.:
Reactions in leprosy. Letter on Type I and II reactions.
Lepr. Rev. 41, 62 (1970)

138. JOPLING, W.H., MORGAN-HUGHES, J.A.:
Pure neural tuberculoid leprosy.
Brit. Med. J. (5465) 799-800 (1965 (2))

139. KALKOFF, K.W., HOLTZ, K.H.:
Leprainfektionen in Deutschland.
Deutsche Med. Wschr. 89, 1057-1063 (1964)

140. KALTHOFF, P.G.:
Die Lähmung der Handbinnenmuskeln bei Leprakranken und ihre operative Behandlung.
Handchirurgie 3, 8-14 (1971)

141. KANO, K., ARANZAZU, N., NISHIMAKI, T., CONVIT, J., ALBINI, B., MILGROM, F.:
Serological and immunohistological studies on lepromatous leprosy.
Int. Arch. Allergy, Appl. Immunol. 64, 19-24 (1981)

142. KARAT, A.B.A., FURNESS, M.A., KARAT, S., RAO, P.S.S.:
Patterns of neurological involvement in relation to chronic and/or recurrent erythema nodosum leprosum.
Lepr. Rev. 40, 49-53 (1969)

143. KARAT, A.B.A., JEEVARATNAM, A., KARAT, S., RAO, P. S.S.:
Controlled clinical trial of clofazimine in untreated lepromatous leprosy.
Brit. Med. J. (5786) 4, 514-516 (1971)

144. KARAT, A.B.A., JOB, C.K., RAO, P.S.S.:
Liver in leprosy: Histological and biochemical findings.
Brit. Med. J. 1, 307-310 (1971)

145. KARARU, E.R.:
Clinical evaluation of Lamprene (Geigy). A preliminary report.
Lepr. Rev. 41, 83-88 (1970)

146. KATZ, S.I., De BETZ, B.H., ZAIAS, N.:
Production of macrophage inhibitory factor by patients with leprosy.
Arch. Derm. 103, 351-361 (1971)

147. KENEFICK, J.S.:
Neural leprosy.
Br. J. Clin. Pract. 26, 227-228 (1972)

148. KLINGMÜLLER, G., SOBICH, E.:
Übertragung menschlicher Leprabakterien auf den Igel.
Naturwissenschaften 64, 645-646 (1977)

149. KLÜKEN, N., ZIMMERMANN, R.:
Ist die Lepra eine gemeingefährliche Krankheit in seuchenmedizinischer Sicht?
Med. Welt 23, 1542-1544 (1972)

150. KOLLER, W.C., GEHLMANN, L.K., MALKINSON, F.D., DAVIS, F.A.:

Dapson induced peripheral neuropathy.
Arch. Neurol. 34, 644-646 (1977)

151. KOTHARE, K.B.:

The results of physiotherapy in leprosy patients with early paralysis.
Lepr. Rev. 42, 263-265 (1971)

152. KOTICHA, K.K., NAIR, P.R.R.:

Treatment defaulters in leprosy. A retrospective study of 42 000 cases.
Int. J. Lepr. 47, 50-55 (1979)

153. KOTICHA, K.K.:

A study of 922 bacteriologically positive leprosy cases.
Int. J. Lepr. 50, 330-334 (1982)

154. KRÜCKE, W.:

Pathologie der peripheren Nerven.
In: Handbuch der Neurochirurgie. Band VII, 3, Springer Verlag Berlin (1974)
zit. nach SCHEID, W. (248)

155. KUMAR, J.H., VERGHESE, A.:

Psychiatric disturbances among leprosy patients. An epidemiological study.
Int. J. Lepr. 48, 431-434 (1970)

156. KUNDU, K.K., GHOSH, S.:

Observations on clinical manifestations of primary polyneuritic type of leprosy.
Indian J. Derm. 15, 45-48 (1970)

157. LANGUILLON, J.:

The effects of thalidomide on leprosy reaction.
Int. J. Lepr. 39, 590-592 (1971)

158. LANGUILLON, J., COURNIL, P.:

Action favorable de la décompression des nerfs antérieurement atteints sur les névrites secondaires auto-immunes du radial dans la lèpre.
Med. Trop. 36, 99-100 (1976)

159. LANGUILLON, J., YAWALKAR, S.J., McDOUGALL, A.C.:

Therapeutic effects of adding Rimactane^{R} (Rifampicin) 450 mg daily or 1200 mg once monthly in a single dose to Dapsone 50 mg daily in patients with lepromatous leprosy.
Int. J. Lepr. 47, 37-43 (1979)

160. LAPIDO, G.O.:

Progressive systemic sclerosis (scleroderma). First case report in a Nigerian.
Dermatologica 153, 196-201 (1976)

161. LEIKER, D.L.:

Zur Frage einer neuen Lepraendemie in Europa unter besonderer Berücksichtigung der Zusammenhänge zwischen Tuberkulose und Lepra.
Prax. Pneumol. 18, 816-824 (1964)

162. LEIKER, D.L.:

Classification of leprosy.
Lepr. Rev. 37, 7-15 (1966)

163. LENNOX, W.M.:

Physiotherapy and foot drop corrections.
Lepr. Rev. 37, 99-102 (1966)

164. LEVIS, W.R., SCHUMANN, J.S., FRIEDMAN, S.M., NEWFIELD, S.A.:

An epidemic evaluation of leprosy in New York City.
JAMA 247, 3221-3226 (1982)

165. LEVY, L.:

The activity of chaulmoogra acids against M. leprae.
Am. Rev. Respir. Dis. 111, 703-705 (1975)

166. LEVY, L.:

Primary resistance to dapsone among untreated lepromatous patients in Bamako and Chingleput.
Lepr. Rev. 54, 177-183 (1983)

167. LEWIS, S.:

Reproducibility of sensory testing and voluntary muscle testing in evaluating the treatment of acute neuritis in leprosy patients.
Lepr. Rev. 54, 23-30 (1983)

168. LISCHKA, G., GISSLER, K.:

Differentialdiagnose Lepra.
Hautarzt 29, 160-162 (1978)

169. LUGER, A.:

Probleme der Lepraforschung.
Wiener Klin. Wochenschr. 10, 162-165 (1971)

170. LYNCH, P.:

Greater auricular nerve in the diagnosis of leprosy.
Brit. Med. J. 2 (6148), 1340 (1978)

171. MAGORA, A., SHESKIN, J., SAGHER, F., GONEN, B.:

The condition of the peripheral nerve in leprosy under various forms of treatment. Conduction velocity studies in long-term follow-up.

Int. J. Lepr. 38, 149-163 (1970)

172. MALLA, O.K., BRANDT, F., ANTEN, J.G.F.:

Ocular findings in leprosy patients in an institution in Nepal (Khokana).
Br. J. Ophthalmol. 65, 226-230 (1981)

173. MANSOUR, S.-E., MEHASEN, A., EL-ARINY, A.F.:

Muscular changes in lepromatous leprosy.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 64, 918-920 (1970)

174. MARGOLIN, D.I., MILLER, R.G., BLANK, N.K.:
The neuropathies of leprosy.
West. J. Med. 133, 454-458 (1980)

175. MAURUS, J.N.:
Hansen's disease in pregnancy.
Obstet. Gynecol. 52, 22-25 (1978)

176. McLEOD, J.G.:
Peripheral neuropathy.
Med. J. Aust. 2, 602-606 (1974)

177. McLEOD, J.G., HARGRAVE, J.C., GYE, R.S., POLLARD, J.D., WALSH, J.C., LITTLE, J.M., BOOTH, G.C.:
Nerve grafting in leprosy.
Brain 98, 203-212 (1975)

178. McLEOD, J.G., HARGRAVE, J.C., GYE, R.S., POLLARD, J.D., WALSH, J.C., LITTLE, J.M., BOOTH, G.C.:
Letter: Nerve grafting in leprosy.
Lancet 1 (7950), 95-96 (1976)

179. MEADE, T.W.:
How effective is treatment of leprosy?
Lepr. Rev. 48, 4-8 (1977)

180. MIKHAILOV, P., DIMITROVY, I.:
Die Lepra in Bulgarien. Epidemiologie, Klinische Formen und Therapie.
Z. Hautkrkh. 56, 1364-1370 (1981)

181. MILLAR, J.W., GANNON, C., CHAN, C.S.P.:
Comparison in leprosy patients of Fernandez and Mitsuda reactions using human and armadillo antigens, a double blind study.
Int. J. Lepr. 43, 226-233 (1975)

182. MILLER, S.H., WOOD, M.:
Surgical treatment of facial nerve involvement caused by leprosy.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 25, 445-448 (1976)

183. MINER, K.M., SHIPLEY, D.E., ENNA, C.D:
Rehabilitation of the paralytic drop foot in Hansen's disease.
Phys. Ther. 55, 378-381 (1975)

184. MOHR, W.:
Das Problem der Einschleppung von Tropenkrankheiten nach Deutschland.
Der Landarzt 41, 354-359 (1965)

185. MOHR, W.:
Thalidomide in leprosy therapy.
Int. J. Lepr. 39, 598-599 (1971)

186. MUMENTHALER, M., SCHLIACK, H., Hrsg.:
Läsionen peripherer Nerven. Diagnostik und Therapie.
3. erw. u. neubearb. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart (1977)

187. NAAFS, B., DAGNE, T.:
Sensory testing: a sensitive method in the follow-up of nerve involvement.
Int. J. Lepr. 45, 364-368 (1977)

188. NAAFS, B., PEARSON, J.M., BARR, A.J.:
A follow-up study of nerve lesions in leprosy during and after reaction using motor nerve conduction velocity.
Int. J. Lepr. 44, 188-197 (1976)

189. NATH, I., NARAYANAN, R.B., SATHISH, M., AHUJA, G.K., BHUTANI, L.K., SINGH, R.:
Selective loss of M. leprae responsiveness of circulating lymphocytes in primary neuritic leprosy.
Lepr. Rev. 52, 79-89 (1981)

190. NEUNDÖRFER, B.:
Differentialtypologie der Polyneuritiden und Polyneuropathien.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1973)

191. NOËL, P.:
Etude de la conduction afférente dans le nerf saphène externe par le technique des potentiels évoquees cérébaraux.
Rev. Neurol. (Paris) 131, 193-210 (1975)

192. NOORDEEN, S.K.:
Mortality in leprosy.
Indian J. Med Res. 60, 439-445 (1972)

193. NOORDEEN, S.K.:
Epidemiology of (poly)neuritic type of leprosy.
Lepr. India 44, 90-96 (1972)

194. NOORDEEN, S.K.:
Workshop on epidemiology and control including field therapy.
Lepr. Rev. 50, 67 (1979)

195. NWUDE, N., EBONG, O.O.:
Some plants used in the treatment of leprosy in Africa.
Lepr. Rev. 51, 11-18 (1980)

196. PALANDE, D.D.:
A review of twenty-three operations on the ulnar nerve in leprous neuritis.
J. Bone Joint Surg. (Am) 55, 489-493 (1975)

197. PALANDE, D.D.:
Opponensplasty in intrinsic-muscle paralysis of the thumb in leprosy.
J. Bone Joint Surg. (Am) 57, 489-493 (1975)

198. PALANDE, D.D.:

Correction of paralytic claw finger in leprosy by capsulorrhaphy and Pulley advancement.
J. Bone Joint Surg. (Am) 58, 59-66 (1976)

199. PALANDE, D.D.:

Some clinical and laboratory signs indicating external compression of a nerve trunk in leprosy: details and rationale.
Lepr. Rev. 47, 35-39 (1976)

200. PALANDE, D.D.:

The role of physiotherapists in dynamic tendon transfer.
Lepr. India 49, 540-544 (1977)

201. PALANDE, D.D., AZHAGURAJ, M.:

Surgical decompression of posterior tibial neurovascular complex in treatment of certain chronic plantar ulcers and posterior tibial neuritis in leprosy.
Int. J. Lepr. 43, 36-40 (1975)

202. PANDYA, N.J.:

Skin, dartos and nerve biopsies as aids to diagnosis in leprosy.
Plast. Reconstr. Surg. 54, 70-80 (1974)

203. PANDYA, N.J.:

Surgical decompression of nerves in leprosy. An attempt at prevention of deformities. A clinical, electrophysiologic, histopathologic and surgical study.
Int. J. Lepr. 46, 47-55 (1978)

204. PANT, G.C., SEHGAL, V.N.:

Calcification of superficial nerves in leprosy.
Lepr. Rev. 38, 231-233 (1967)

205. PARIKH, A.C., GANAPATI, R., KOTHARE, K.B., DIVEKAR, S.C.:

Decompression of the ulnar and median nerves in leprous neuritis.
Lepr. Rev. 39, 143-146 (1968)

206. PATERSON, D.E.:

Radiographic appearances and bone changes in leprosy. Their cause, treatment and practical application.
In: Leprosy in theory and practice.
Etd. by R.G. COCHRANE, John Wright and Sons Ltd. Bristol (1959)

207. PATTYN, S.R., SAERENS, E.J.:

Minimal inhibitory dosage of Rifampicin in intermittent treatment of M. leprae infection in mice.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 231, 503-507 (1975)

208. PEARSON, J.M.H.:

The evaluation of nerve damage in leprosy.
Lepr. Rev. 53, 119-130 (1982)

209. PEARSON, J.M.H.:

Dapsone-resistant leprosy.
Lepr. Rev. Special Issue
85 S - 89 S (1983)

210. PEARSON, J.M.H., REES, R.J.W.:

Sulphone resistance in leprosy. A review of 100 proven clinical cases.
Lancet 2 (7924): 69-72 (1975)

211. PEARSON, J.M., ROSS, W.F.:

Nerve involvement in leprosy - pathology, differential diagnosis and principles of management
Lepr. Rev. 46, 199-212 (1975)

212. PEARSON, J.M.H., WEDELL, G.:
Changes in sensory acuity following radial nerve biopsy in patients with leprosy.
Brain 94, 43-50 (1971)

213. PETCHAI, B., CHUTHANONDH, R.:
Autoantibodies in leprosy among Thai patients.
Lancet 1, 1481-1482 (1973)

214. PFALTZGRAFF, R.E.:
The control of neuritis in leprosy with clofazimine.
Int. J. Lepr. 40, 392-398 (1972)

215. PFALTZGRAFF, R.E.:
Management of neuritis in leprosy.
Trop. Doct. 3, 138-139 (1973)

216. PLOCK, H., LEIKER, D.L.:
A long term trial with clofazimine in reactive lepromatous leprosy.
Lepr. Rev. 47, 25-34 (1976)

217. POECK, K.:
Neurologie.
5. neubearb. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1978)

218. POWELL, S., McDOUGALL, C.:
Clinical recognition of leprosy: some factors leading to delays in diagnosis.
Brit. Med. J. 1 (908), 612-613 (1974)

219. PRICE, D.B.:
Phantom limb phenomenon in patients with leprosy.
J. Nerv. Ment. Dis. 163, 108-116 (1976)

220. PRICE, E.W.:

Tropical surgery. A two-tendon transplant for low median-ulnar palsy of the thumb in leprosy.
Proc. R. Soc. Med. 61, 220-223 (1968)

221. PRICE, J.E.:

BCG-vaccination in leprosy.
Int. J. Lepr. 50, 205-212 (1982)

222. PROST, A., NEBOUT, N., ROUGEMONT, A.:

Lepromatous leprosy and onchocerciasis.
Brit. Med. J. 1 (6163), 589-590 (1979)

223. RANNEY, D.A.:

The hand in leprosy.
Hand 5, 1-9 (1973)

224. RANNEY, D.A.:

Restoration of hypothenar muscle function in ulnar nerve paralysis.
Lepr. Rev. 44, 196-202 (1973)

225. RANNEY, D.A., FURNESS, M.A.:

Results of temporalis transfer in lagophthalmus due to leprosy.
Plast. Reconstr. Surg. 51, 301-311 (1973)

226. REDONDO, A., GENTILLINI, M., ZHIRI, R., ABOULKER, J.:

Chirurgie des nerfs périphériques chez le lépreux.
Neurochirurgie 28, 143-145 (1982)

227. REICHART, P.:

Die chirurgische Korrektur des Lagophthalmus bei Leprapatienten.
Fortschr. Kiefer Gesichtschir. 21, 27-29 (1976)

228. REICHART, P.:

Facial and oral manifestations in leprosy. An evaluation of seventy cases.
Oral Surg. 41, 385-399 (1976)

229. REICHART, P.A., SRISUWAN, S., METAH, D.:

Lesions of the facial and trigeminal nerve in leprosy. An evaluation of 43 cases.
Int. J. Oral. Surg. 11, 14-20 (1982)

230. REVANKAR, C.R.:

Integration of leprosy into general health services in an urban area - a feasibility study.
Lepr. Rev. 53, 297-305 (1982)

231. RICHTER, R.:

Die Lepra.
In: Dermatologie und Venerologie. Bd. V/I, 497-546, Hrsg. GOTTRON, H.A. u. SCHÖNFELD, W., Thieme Verlag Stuttgart 1963

232. RIDLEY, D.S.:

Reactions in leprosy.
Lepr. Rev. 40, 77-81 (1969)

233. RIDLEY, D.S.:

Histological classification and the immunological spectrum of leprosy.
Bull. WHO 51, 451-465 (1974)

234. RIDLEY, D.S.:

Skin biopsy in leprosy.
Ciba-Geigy Ltd., Basle (1977)

235. RIDLEY, D.S., JOPLING, W.H.:

The classification of leprosy according to immunity: A five group system.
Int. J. Lepr. 34, 255-273 (1966)

236. ROHDE, R.:
Erste klinische Ergebnisse mit neuen experimentell entwickelten Therapieformen bei der Lepra.
Z. Tropenmed. Parasitol. 24, Suppl. 1, 40-48 (1973)

237. ROSE, P., McDOUGALL, C.:
Adverse reactions following pregnancy in patients with Borderline leprosy.
Lepr. Rev. 46, 109-113 (1975)

238. ROSENBERG, R.N., LOVELACE, R.E.:
Mononeuritis multiplex in lepromatous leprosy.
Arch. Neurol. 19, 310-314 (1968)

239. ROSS, W.F., PEARSON, J.M.:
The recognition and management of nerve damage under field conditions.
Lepr. Rev. 46, 231-234 (1975)

240. RUGE, H.G., FROMM, G., FÜHNER, F., GUINTO, R.S.:
Serological findings in leprosy. An investigation into the specifity of various serological tests for syphylis.
Bull. WHO 23, 793-802 (1960)

241. RUSSELL, D., SCOTT, G.C., WIGLEY, S.S.:
BCG and prophylaxis - the Karimui trial.
Int. J. Lepr. 36, 618 (1968)

242. SABIN, T.D.:
Temperature-linked sensory loss. A unique pattern in leprosy.
Arch. Neurol. 20, 257-262 (1969)

243. SABIN, T.D.:
Neurologic features of lepromatous leprosy.
Am. Fam. Physician 4, 84-94 (1971)

244. SABIN, T.D., SWIFT, T.R.:

Diseases of the peripheral nervous system. Chapter 58, Leprosy.
In: Peripheral Neuropathy. Vol. II.
Etd. by DYCK, P.J., THOMAS, P.K., LAMBERT, E.H.
W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto (1975)

245. SAID, G.Z., ZOHDY, A., EL-AKKAD, I.N.:

External and internal neurolysis of ulnar and median nerves in leprous neuritis.
Lepr. Rev. 44, 36-43 (1973)

246. SCHALLER, K.F.:

Krankheiten durch Mykobakterien. Lepra.
In: Infektionskrankheiten in 3 Bänden, Band II, Teil 2
Hrsg. GSELL, O., MOHR, W., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1968)

247. SCHALLER, K.F.:

Lepra.
In: Lehrbuch der Tropenkrankheiten. Begründet von NAUCK. E.G. 4. neubearb. Aufl., Hrsg. MOHR, W., SCHUMACHER, H.-H., WEYER, F., Thieme Verlag Stuttgart (1975)

248. SCHEID, W., unter Mitarbeit von GIBBELS, E:

Lehrbuch der Neurologie.
4. neubearb. und erw. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1980)

249. SCHERTEL, L.:

Differentialdiagnostische Hinweise unter Berücksichtigung tropischer Erkrankungen.
Röntgenblätter 25, 80-83 (1972)

250. SCHLIACK, H., THIES, W.:

Über lepröse Neuritis.
Akt. Neurol. 1, 189-194 (1974)

251. SCHMIDT, H.:

Serologische Untersuchungen bei Leprösen.
Der Hautarzt 20, 271-273 (1969)

252. SCHMITT, J., BARRUCAND, D., FLOQUET, J., FLOQUET, A., SCHMIDT, C.:

Névrite Hansénienne a forme pseudosyringomyélique. Considérations cliniques, diagnostiques et thérapeutiques a propos de trois cas.
Rev. Neurol (Paris) 132, 33-49 (1976)

253. SCHMITT, J., SCHMIDT, C., ADAM-GOLDBERG, E., FLOQUET, J.:

La lèpre nerveuse en France Métropolitaine. Réflexions sur les problèms posés.
Ann. Med. Interne (Paris) 127, 247-251 (1976)

254. SCHULZ, E.J.:

Forty-four months' experience in the treatment of leprosy with Clofazimine (Lampren (Geigy)).
Lepr. Rev. 42, 178-187 (1971)

255. SCHUPPLI, R.:

Zur Frage der Infektiosität der Lepra in Europa.
Dermatologica 145, 102-105 (1972)

256. SCHURING, A.G., ISTRE, C.O.:

Hansen's disease and hearing.
Arch. Otolaryngol. 89, 478-481 (1969)

257. SCOTT, L.B.:

Plastic surgery experiences in the Pokhṛa Valley, Nepal. II.
Br. J. Plast. Surg. 21, 147-152 (1968)

258. SCOTTI, A.T., MACKEY, D.M., TRAUTMANN, J.R.:

Syphylis and biologic false positive reactors among leprosy patients.
Arch. Derm. 101, 328-330 (1970)

259. SÉBILLE, A., SAINT-ANDRÉ, P., GIRAUDEAU, P., ROUGEMENT, A.:

Manifestations cliniques de la multinévrite lépreuse chez l'Africain de l'ouest. A propos des 90 observations.
Bull. Soc. Pathol. Exot. 68, 335-344 (1975)

260. SEHGAL, V.N.:

Nerve abscesses in leprosy in Northern India.
Lepr. Rev. 37, 109-112 (1966)

261. SEHGAL, V.N.:

Inoculation leprosy appearing after seven years of tatooing.
Dermatologica (Basel) 142, 58-71 (1971)

262. SEHGAL, V.N., KORANNE, R.V., NAYYAR, M., SAXENA, H.M.K.:

Application of clinical and histopathological classification of leprosy.
Dermatologica 161, 93-96 (1980)

263. SELBY, R.C.:

Neurosurgical aspects of leprosy.
Surg. Neurol. 138, 165-177 (1974)

264. SHEAGREN, J.N., BLOCK, J.B., TRAUTMAN, J.R., WOLFF, S.H.:

Immunologic reactivity in patients with leprosy.
Ann. Intern. Med. 70, 295-302 (1969)

265. SHEPARD, C.C.:

The temperature optimum of M. leprae in mice.
J. Bacteriol. 90, 1271-1275 (1965)

266. SHEPARD, C.C.:

The experimental disease that follows the infection of human leprosy bacilli into footpads of mice.
J. Exp. Med. 112, 445-454 (1960)

267. SHEPARD, C.C., ELLARD, G.A., LEVY, L., ARANJO OPROMOLLA, V. de, PATTYN, S.R., PETERS, J.H., REES, R.J.W., WATERS, M.F.R.:

Memorandum. Experimental chemotherapy in leprosy.
Bull. WHO 53, 425-433 (1976)

268. SHEPARD, C.C., MINAGAWA, F., LANDINGHAM, R. van, WALKER, L.L.:

Foot pad enlargement as a measure of induced immunity to M. leprae.
Int. J. Lepr. 48, 371-381 (1980)

269. SHEPARD, C.C., SAITZ, E.W.:

Lepromin and tuberculin reactivity in adults not exposed to leprosy.
J. Immunol. 99, 637-642 (1967)

270. SHESKIN, J.:

Therapeutische Erfahrungen über den Einfluß des Thalidomids bei der Lepra-Reaktion.
Der Hautarzt 26, 1-5 (1975)

271. SHESKIN, J.:

The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy. 15 years experience with thalidomide.
Int. J. Dermatol. 19, 318-322 (1980)

272. SHESKIN, J., CONVIT, J.:

Therapie der Lepra-Reaktion mit Thalidomid. Eine Doppelblind Studie.
Der Hautarzt 12, 548 - 549 (1966)

273. SHESKIN, J., MÜCKTER, H., FRANKUS, E.:

Supidimid, ein nicht teratogenes Thalidomidanalog zur Behandlung der Lepra-Reaktionen.
Der Hautarzt 34, 168-170 (1983)

274. SHESKIN, J., SAGHER, F.:

Der gegenwärtige Stand der Thalidomidbehandlung der Lepra und der Leprareaktion.
Arch. Klin. exp. Derm. 237, 312-316 (1970)

275. SHESKIN, J., YAAR, I.:

Motorische Leitungsgeschwindigkeit der Kubitalnerven bei Patienten mit Lepra-Reaktion während Thalidomidbehandlung.
Hautarzt 30, 376-379 (1979)

276. SHETTY, V.P., ANTIA, N.H.:

Degeneration and regeneration of unmyelinated fibers in experimental leprous neuropathy.
Int. J. Lepr. 49, 324-330 (1981)

277. SHIELDS, J.A., WARING, G.O., MONTE, L.G.:

Ocular findings in leprosy.
Am. J. Ophthalmol. 77, 880-890 (1974)

278. SHWE, T.:

Clinical significance of autoimmune antibodies in leprosy.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 66, 749-753 (1972)

279. SIMMEL, M.L.:

The body percept in physical medicine and rehabilitation.
J. Health Soc. Behav. 8, 60-64 (1967)

280. SKIELBOE, B.E., KOH, J.Y.:

Tendon transference for ulnar and combined ulnar-median nerve paralysis.
Acta Orthop. Scand. 36, 137-152 (1965)

281. SKINSNES, O.K.:

Leprosy in society.
III. The relationship of the social to the medical pathology of leprosy.
Lepr. Rev. 35, 175-181 (1964)

282. SLOTWINER, P., SONG, S.K., ANDERSON, P.J.:

Skeletal muscle changes in leprosy: their relationship to changes in other neurogenic diseases affecting muscle.
J. Pathol. 97, 211-218 (1969)

283. SRINIVASAN, H.:

Syme's amputation in insensitive feet. A review of twenty cases.
J. Bone Joint Surg (Am) 55, 558-562 (1973)

284. SRINIVASAN, H.:

Clinical features of paralytic claw fingers.
J. Bone Joint Surg. 61, 1060-1063 (1979)

285. SRINIVASAN, H., NAMASIVAYAM, P.R.:

Does entrapment neuropathy contribute to nerve damage in leprosy.
Indian J. Med. Res. 59, 1385-1391 (1971)

286. STEENBERGEN, G.J., PFALTZGRAFF, R.E.:

Treatment of neuritis in borderline leprosy with rifampicin and corticosteroids - a pilot trial.
Lepr. Rev. 46, 115-118 (1975)

287. STEIGLEDER, G.K.:

Lepra.
In: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie. Haut- und Hautanhangsgebilde. S. 747. Hrsg. von EDER, M., GEDIGK, P.
30. neubearb. Auflage. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1977)

288. STICKL, H.:

Lepra.
Fortschr. Med. 86, 434-436 (1968)

289. STINGL, P:

Über Nervenstörungen an der Hand bei Leprakranken in Äthiopien.
Dissertation Universitäts-Hautklinik Hamburg - Eppendorf und der Hautabteilung des Bundeswehrkrankenhauses Hamburg, Hamburg (1977)

290. STINGL, P.:
Lepra, Klassifikation, Klinik, Diagnose, Therapie.
Z. Hautkr. 57, 1559-1567 (1982)

291. STORRS, E.E., WALSH, G.P., BURCHFIELD, H.P.:
Leprosy in the armadillo. A new model for biomedical research.
Science 183, 851-852 (1974)

292. THANGARAI, H., FRITSCHI, E.P., JOB, C.K., SALVAPANDIAN, A.J., TAYLOR, P., RAMPRASAD:
Field Workers Forum. Guidelines to field staff on early detection of nerve involvement.
Lepr. Rev. 48, 200-201 (1977)

293. TICHO, U., BEN SIRA, I.B.:
Ocular leprosy in Malawi. Clinical and therapeutic survey of 8.325 leprosy patients.
Br. J. Ophthalmol. 54, 107-112 (1970)

294. TIO, T.H.:
Neural involvement in leprosy treatment with intraneural injections of prednisolone.
Lepr. Rev. 37, 93-97 (1966)

295. TOLENTINO, J.G., RODRIGUEZ, J.N., ABALAS, R.M.:
Controlled long term therapy of leprosy with B 663 (lamprene, clofazimine) compared with DDS.
Int. J. Lepr. 42, 416-418 (1974)

296. TOUW-LANGENDIJK, E.M.J., NAAFS, B.:
Relapses in leprosy after release from control.
Lepr. Rev. 50, 123-127 (1979)

297. TRAPNELL, D.H.:
Calcification of nerves in leprosy.
Br. J. Radiol. 38, 796-797 (1965)

298. TRAUTMAN, J.R.:
The management of leprosy and its complications.
N. Engl. J. Med. 273, 756-758 (1965)

299. TRAUTMAN, J.R.:
Treatment of Hansen's disease.
Cutis 18, 62-65 (1976)

300. TSUGE, K.:
Tendon transfers in median and ulnar nerve paralysis.
Hiroshima J. Med. Sci. 16, 29-48 (1967)

301. TURK, J.L.:
Cell mediated immunological processes in leprosy.
Bull. WHO 41, 779-792 (1969)

302. TURK, J.L., WATERS, M.F.R.:
Cell-mediated immunity in patients with leprosy.
Lancet 1969 (2), 243-246 (1969)

303. US LEPROSY PANEL, LEONARD WOOD MEMORIAL:
Rifampicin therapy of lepromatous leprosy.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 24, 475-484 (1975)

304. UTJI, R., KOSASIH, A., SANTOSO, U.S.:
Dapsone-resistant leprosy in Jakarta: a preliminary report.
Lepr. Rev. 54, 193-195 (1983)

305. VAIDYANATHAN, E.P., ANTHONY, P.:
Extensor pollicis brevis transfer to flexor digitorum sublimis in Hansen's disease - follow-up study for four years.
Lepr. Rev. 49, 63-68 (1978)

306. VAIDYANATHAN, E.P., VAIDYANATHAN, S.I.:
Treatment of ulnar neuritis and early ulnar paralysis.
Lepr. Rev. 49, 63-68 (1978)

307. VAIDYANATHAN, E.P., VAIDYANATHAN, S.I.:
Superficial peroneal nerve thickening as an early diagnostic sign in leprosy.
Lepr. Rev. 49, 149-151 (1978)

308. VIRCHOW. S.:
erwähnt bei SCHEID, W. (248)

309. WARREN, A.G., LEDGER, J.:
A study of the incidence and outcome of foot weakness in leprosy.
Lepr. Rev. 44, 203-212 (1973)

310. WATERS, M.F.:
Treatment of reactions in leprosy.
Lepr. Rev. 45, 337-341 (1974)

311. WATERS, M.F.R., REES, R.J.W., PEARSON, J.M.H., LAING, A.B.G., HELMY, H.S., GELBER, R.H.:
Rifampicin for lepromatous leprosy: Nine years experience.
Br. Med. J. 1 (6106), 133-136 (1978)

312. WEDELL, A.G., PALMER, E., REES, R.J.:
The fate of mycobacterium leprae in CBA mice.
J. Pathol. 104, 77-92 (1971)

313. WEISE, H.J.:
Einschleppung meldepflichtiger Krankheiten in die Bundesrepublik Deutschland.
Therapiewoche 22, 1710-1716 (1972)

314. WEISE, H.J.:

Internationaler Reiseverkehr und meldepflichtige übertragbare Krankheiten in der BRD.
Bundesgesundheitsblatt 18, 201-208 (1975)

315. WEISE, H.J.:

Tourismus und Infektionsrisiko.
Münch. Med. Wochenschr. 118, 1061-1068 (1976)

316. WEISE, H.J.:

Krankheitseinschleppungen in die BRD einschließlich Berlin (West) 1976-1980.
Bundesgesundheitsblatt 24, 241-250 (1981)

317. WEMAMBU, S.N.C., TURK, J.L., WATERS, M.F.R., REES, R.J.W.:

Erythema nodosum leprosum: A clinical manifestation of the Arthus phenomenon.
Lancet 1969, 2, 933-935 (1969)

318. WERNER, R.:

Lepra im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich.
Dtsch. Zahnärztl. Z. 28, 64-73 (1973)

319. WILCOCKS, C., MANSON-BAHR, P.E.C.:

Manson's tropical diseases. Section IV, 18. Leprosy.
17. Ed. Baillière, Tindall - London (1972)

320. WITTERN, R.:

Die Lepra aus der Sicht des Arztes am Beginn der Neuzeit.
In: Aussatz, Lepra, Hansen Krankheit. Ein Menschheitsproblem im Wandel. Kataloge des Deutschen Medizinhistorischen Museums. Heft 4.
Hrsg. WOLF, J.H. und HABRICH, C. (1982)

321. WOOD, S.R.:

A short history of leprosy in postage stamps.
Proc. R. Soc. Med. 67, 717-719 (1974)

322. WHO EXPERT COMMITTEE ON LEPROSY:

Fifth report. World Health Organization Technical Report Series.
No. 607 (1977).

An dieser Stelle möchte ich zuerst Herrn Prof. Dr. med. A. Schrader für die Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Oberarzt Dr. med. Th. N. Witt für die stets freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. E. Krampitz vom Institut für Infektions- und Tropenmedizin möchte ich für seine Erlaubnis zur Einsichtnahme in seine Bibliothek danken.

LEBENSLAUF

1. Persönliche Daten

Name:	Rosmarie Ewers, geb. Rief
Geburtsdatum:	1. Juli 1948
Geburtsort:	Wiggensbach, Kreis Oberallgäu
Eltern:	Josef und Rosa Rief
Heirat:	15.6.84 Herrn Dr. med. Rainer Ewers

2. Schulische und berufliche Daten

Schulbesuch:	Sept. 54 - Juli 60 die Volksschulen in Masers, Seeg und Weissensee
	Sept. 60 - Juli 64 die Staatliche Mittelschule in Füssen
Berufsausbildung:	1.9.64 - 31.8.66 zum Bankkaufmann bei der Kreis- und Stadtsparkasse Füssen
Berufstätigkeit:	1.9.66 - 30.4.70 Angestellte bei der Kreis- und Stadtsparkasse Füssen
	1.5.70 - 30.6.70 Ausbildung zur Rotkreuz-Schwesternhelferin mit anschließender Aushilfstätigkeit im Rotkreuz-Kindererholungsheim Schwenningen
	1.7.70 - 31.12.71 Angestellte bei der Deutsche Bank AG Karlsruhe
Schulbesuch:	Jan. 72 - Juni 74 das Münchenkolleg, Städt. Institut zur Erlangung der Hochschulreife
Praktikum:	13.11.74 - 12.12.74 Krankenpflegepraktikum in der Stiftsklinik Augustinum München
	15.12.74 - 15.3.75 Schwesternhelferin in der Stiftsklinik Augustinum München
Studium:	Mai 75 - Okt. 83 Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilian Universität München
	unterbrochen durch einen Studienaufenthalt in Wales, Singleton Hospital Swansea vom Okt. 80 bis Juli 81, Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes
	Nov. 83 - März 83 Fortsetzung meiner Dissertation
Berufstätigkeit:	26.3.84 - 30.6.84 Assistenzärztin in der Allgemeinpraxis Dr. Berchtenbreiter, Oberhaching.